

**EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO DURANTE LA
ÚLTIMA DÉCADA.**

**LA BÚSQUEDA DE UN ESTÁNDAR TERAPÉUTICO Y
DISPONIBILIDAD DE NUEVOS AGENTES.**

Doctorando:

Ana García-Noblejas Moya

Director de tesis:

Dra. Reyes Arranz Sáez

A mi hermana Laura,
por iluminarme el camino.

A mis padres,
por hacerlo posible

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda de la Dra. Arranz y la Dra. Cannata, las que han aportado a mi percepción de la hematología una visión científica y crítica de la que carecía. Espero poder compensar las largas horas que me han dedicado.

Tampoco puedo olvidar a todos los médicos que, sacando horas tras el trabajo diario, han colaborado en la aportación de datos a los estudios.

Y por supuesto a los pacientes, que resignadamente observan el lento avance de la medicina.

GLOSARIO

BEAM: BCNU, Etopósido, AraC, Melfalán

CHOP: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, prednisona

COP: Ciclofosfamida, Vincristina, prednisona

DHAP: Dexametasona, AraC, Cisplatino

EE: enfermedad estable

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FISH: Hibridación in situ con fluorescencia

Hb: hemoglobina

HyperCVAD: Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina, Dexametasona

IC: intervalo de confianza

Igs: Inmunoglobulinas

IPI: índice pronóstico internacional

LCM: Linfoma de células del manto

LDH: lactato deshidrogenasa

LAM: leucemia aguda mieloblástica

LLC: Leucemia linfática crónica

LNH: Linfoma no Hodgkin

LSN: límite superior de la normalidad

MIPI: índice pronóstico internacional para el LCM

MO: médula ósea

Mtx-AraC: metotrexate-citarabina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PMN: polimorfonucleares

R: rituximab

RC: respuesta completa

RP: respuesta parcial

SAE: efecto adverso grave

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SMD: síndrome mielodisplásico

SLF: supervivencia libre de fallo

SP: sangre periférica

TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

TC: Tomografía computerizada

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

VHB: virus hepatitis B

VHC: virus hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

INDICE

| | |
|----------------------|--------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | Pag. 9 |
|----------------------|--------|

| | |
|-----------------------|---------|
| 2. LNH DEL MANTO..... | Pag. 11 |
|-----------------------|---------|

2.1. Epidemiología

2.2. Clínica

2.3. Anatomía patológica

2.4. Inmunofenotipo

2.5. Genética

2.6. Pronóstico.

| | |
|-----------------------------|---------|
| 3. TRATAMIENTO DEL LCM..... | Pag. 23 |
|-----------------------------|---------|

| | |
|--|--------|
| 3.1. <u>Tratamiento de primera línea</u> | Pag.24 |
|--|--------|

A) Quimioinmunoterapia convencional

B) Quimioterapia intensiva en primera línea / Trasplante Autólogo (TASPE) de consolidación de la remisión.

| | |
|--|---------|
| <i>B-1) Resultados del trasplante autólogo en el LCM. Análisis retrospectivo de la experiencia del GELTAMO</i> | Pag. 31 |
|--|---------|

a) Objetivos

b) Materiales y métodos

c) Resultados

d) Discusión

e) Comunicaciones a congresos

C) Otras estrategias

C-1) Tratamiento experimental: Consolidación con Y⁹⁰-Ibritumomab tiuxetan tras tratamiento intensivo según el esquema R-HyperCVAD/R-Mtx-

| | |
|--|-----------------|
| <i>AraC (Estudio fase II GEL-TAMO LCM 04- 02).....</i> | Pag.46 |
| a) Materiales y métodos | |
| b) Objetivos | |
| c) Esquema de tratamiento | |
| d) Resultados | |
| e) Discusión | |
| f) Publicación | |
| 3.2. <u>Tratamiento de la recaída</u>..... | Pag. 76 |
| A) Trasplante alogénico | |
| <i>A-1) Resultados del trasplante alogénico de progenitores</i> | |
| <i>hematopoyéticos en el Hospital Universitario de La Princesa.....</i> | Pag. 79 |
| a) Objetivos | |
| b) Materiales y métodos | |
| c) Resultados | |
| d) Discusión | |
| B) Estrategias de rescate distintas al trasplante | |
| <i>B-1) Experiencia nacional del tratamiento con bendamustina sola o en</i> | |
| <i>combinación a través de un registro retrospectivo.....</i> | Pag. 91 |
| a) Objetivos | |
| b) Materiales y métodos | |
| c) Resultados | |
| d) Discusión | |
| e) Comunicaciones a congresos y publicación | |
| 4. REFLEXIONES FINALES..... | Pag. 115 |

| | |
|----------------------|----------|
| 5. BIBLIOGRAFÍA..... | Pag. 117 |
|----------------------|----------|

1. INTRODUCCION

El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH) de fenotipo B originado en la porción más interior del manto folicular, correspondiendo mayoritariamente a células pre-centro germinal (1,2).

En el año 1982, se describe por primera vez por Weisenburger et al, un linfoma de linfocitos pequeños de la zona del manto folicular (3), que se denominó linfoma de células del manto, pero hasta 1992 la entidad no queda claramente definida (4) y su aceptación internacional no llegó hasta la clasificación R.E.A.L. en 1994, en que queda definida como entidad diferenciada con criterios diagnósticos clínicos y biológicos propios.

En la actualidad el LCM sigue siendo considerado una entidad independiente en la recién revisada clasificación de la OMS (5), donde se define como un linfoma agresivo e incurable en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en la última década la supervivencia se ha incrementado, debido al cambio en las aproximaciones terapéuticas y a la aparición de nuevos fármacos. Así lo comunicó el grupo alemán realizando un análisis retrospectivo comparativo de la supervivencia obtenida en pacientes tratados, mayoritariamente dentro de ensayo clínico, entre 1975-1986 (22% a 5 años) y entre 1996-2004 (47% a 5 años) (6). Posteriormente, un grupo americano, en un estudio de similar aproximación, aunque empleando pacientes no seleccionados procedentes de una base de datos de registros de pacientes con LCM analizados dentro de tres cohortes: 1992-1999, 2000-2003, 2004-2007, encontró ventajas en supervivencia una vez controlados los factores de confusión (edad, sexo, estadio) con una reducción en la mortalidad entre la cohorte 1 y 2 del 9.5% ($P=0.03$) y entre la cohorte 1 y 3 del 14.6% ($p=0.0036$), confirmando la mejora de los resultados (7).

Dada la ausencia de tratamiento estándar, la amplia disponibilidad de fármacos, las múltiples combinaciones posibles y las distintas estrategias de consolidación/mantenimiento que pueden plantearse, resulta necesario para evaluar con agilidad la eficacia de los tratamientos la realización de ensayos clínicos y el control de los resultados de estos pacientes aún fuera de dichos ensayos. Por ello, en este estudio se van a revisar las nuevas estrategias directamente aplicadas en nuestro centro y/o en colaboración con otros departamentos en el tratamiento de primera línea y en la recaída.

2. LNH DEL MANTO

2.1. Epidemiología

El LCM es un linfoma relativamente raro. Supone aproximadamente según las series publicadas del 3 al 10% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH), con una incidencia anual en los países desarrollados de 2-3 casos nuevos/ 100.000 habitantes (7). En el único registro prospectivo realizado hasta el momento en nuestro país en el año 2003 (8) se describió una incidencia de 0.56 casos por 100.000 habitantes.

La edad de presentación tiene una mediana de 60 años, con un intervalo de edad que va desde la edad media de la vida a personas ancianas, siendo más frecuente en hombres que en mujeres con una proporción de 2:1 (2, 9).

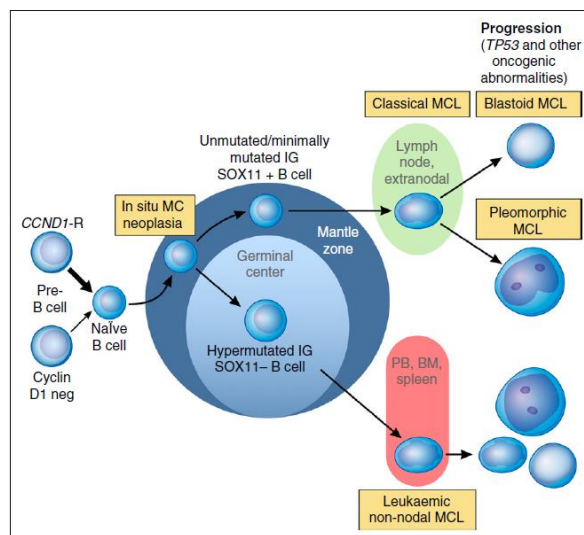
Se han descrito casos aislados de agregación familiar y pacientes con LCM con familiares afectados de otra neoplasia linfóide (10).

2.2. Anatomía Patológica

El LCM clásico se caracteriza por la presencia de una pérdida parcial o total de la arquitectura ganglionar borrada por una población linfóide atípica, que puede adoptar tres patrones de crecimiento: zona del manto, nodular o difuso. El patrón de zona del manto (10-20% de los casos) se caracteriza por una expansión del área del manto por células tumorales que rodean centros germinales «desnudos» reactivos; el patrón nodular (20-30%) puede ser debido a una infiltración masiva y una obliteración de los centros germinales originales por las células tumorales; y el patrón difuso (30-50%) donde el ganglio se encuentra difusamente infiltrado por células tumorales y donde pueden identificarse focalmente centros germinales residuales. Se cree que el patrón de crecimiento se relaciona con la fase de la enfermedad, correspondiendo el patrón

de zona del manto a fases precoces de la enfermedad y el difuso a fases más avanzadas. Las células neoplásicas son una población monomorfa de linfocitos de pequeño a mediano tamaño, con contornos nucleares irregulares que recuerdan a los centroцитos del centro germinal, con cromatina dispersa y escasos o ausentes nucléolos (2, 5, 12). En la última clasificación de la OMS (5) se reconocen 5 variantes que se correlacionan con 3 comportamientos clínicos diferentes: agresivo (variante clásica), muy agresivo (variantes blastoides y pleomórficas) e indolente (variante leucémica sin afectación ganglionar y el “LCM in situ”). Figura 1 (5).

Figura 1. Modelo patogénico propuesto del desarrollo de los principales subtipos de LCM.



La variante clásica es la forma más frecuente (>85% de los casos), en ella la célula linfomatosa presenta un tamaño celular pequeño-intermedio con un contorno nuclear irregular. El núcleo de esta célula presenta 1 o 2 hendiduras y ocupa casi toda la célula, presentando una cromatina dispersa sin llegar a visualizarse claro nucléolo. En la variante blastoide la célula linfomatosa recuerda a los linfoblastos, con una cromatina dispersa y un alto índice mitótico. Los linfocitos de la forma pleomórfica son de este aspecto, en ocasiones recordando a los del linfoma difuso de célula grande B, con

citoplasma pálido y núcleo grande con 1-2 nucléolos. Las variantes indolentes son las más infrecuentes caracterizándose por presentar una morfología que recuerda a la LLC o a la zona marginal con características inmunofenotípicas y genéticas de manto. El LCM “in situ” se caracteriza por infiltración casi exclusiva de la zona del manto folicular.

2.4. Inmunofenotipo e inmunohistopatología

Desde el punto de vista del inmunofenotipo, el linfocito del LCM es una célula pre-centro germinal por lo que los genes de las inmunoglobulinas habitualmente no están reordenados. Las células expresan marcadores B: CD19, CD20, CD22, CD79a y PAX5, con IgM e IgD de superficie y frecuente predominio de cadenas ligeras lambda sobre kappa (13). El perfil inmunohistoquímico característico es CD5+, FMC7+ CD10-, CD23- y BCL6-. Existen inmunofenotipos aberrantes sobre todo por la expresión de CD10 y BCL6 (14), y la negatividad para CD5, especialmente en las variantes blastoides y pleomórficas.

La inmunohistoquímica muestra positividad para BCL2 en todos los casos, hecho que ayuda a la distinción de centros germinales reactivos. Como marcador característico de la entidad, que se observa en la mayoría de los casos, incluyendo los casos CD5- y los considerados como LCM “in situ” se encuentra la expresión de ciclina D1 nuclear.

En el estudio histopatológico es necesario evaluar el marcador de proliferación Ki67 que ha sido establecido por el grupo europeo de LCM (European MCL Network) como un importante biomarcador pronóstico (15).

2.5. Genética

Genéticamente el LCM se caracteriza por la traslocación (11;14) (q13;q32) que produce la sobreexpresión de su gen diana ciclina D1 (CCND1) originando una regulación anómala del ciclo celular hacia la proliferación. Asimismo, existen delecciones que afectan a proteínas “frenadoras” del ciclo celular, tales como RB1 y p27 (16) que ahondan en el funcionamiento anómalo del ciclo.

La translocación (11;14) se detecta por hibridación in situ con fluorescencia (FISH) cuya sensibilidad es cercana al 100% por lo que es el método diagnóstico confirmatorio de referencia. El 35% de las rupturas de 11q13 ocurren en una zona denominada cluster mayor de traslocación (MTC), que se puede amplificar por técnicas de PCR, pero su sensibilidad se ve muy mermada debido a que el 65% restante de las rupturas ocurren en otros segmentos génicos. Por este motivo, la PCR cualitativa de esta translocación no es útil en la mayoría de los casos ni para diagnóstico ni para seguimiento de enfermedad mínima residual. Una opción alternativa para el seguimiento de enfermedad mínima residual sería el estudio de los reordenamientos de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en los que se hallasen presentes al diagnóstico, puesto que tienen alta sensibilidad aunque no son específicas (17).

Existe un pequeño porcentaje de pacientes con morfología y clínica similar al LCM clásico sin evidencia de translocación (11; 14) en los que se han encontrado niveles altos de ciclina D2 o D3 (18). La sobreexpresión de ciclina D2 se ha relacionado con traslocaciones cromosómicas que implican al gen CCND2 y las inmunoglobulinas como la t(2;12) (p11;p13), t(12;22) (p13;q21) y la críptica t(12;14) (p13;q32). Sin embargo, la sobreexpresión de la ciclina D3 no ha sido relacionada con ninguna translocación específica hasta el momento (19). Para ayudarnos a discriminar estos infrecuentes casos disponemos en la actualidad del SOX 11, un factor de transcripción que se

expresa en el 90% de los casos de LCM (típicamente negativo en las formas leucémicas indolentes pero no exclusivo) y más raramente en linfomas de célula B y T de células maduras, con la excepción de un 30% de linfomas tipo Burkitt y alguna leucemia T prolinfocítica (19).

Además de la traslocación clásica antes mencionada, se han detectado asimismo, pérdidas de material genético (deleciones) y también mutaciones, como la del 11q22-23, presente en un 40-75% de los casos, que reduce la expresión de la proteína ATM (*ataxia telangectasia mutated*) que codifica para una serín-treonín-kinasa, que evita que la célula continúe su división en presencia de daño del DNA (20). La deleción y/o mutación en el segmento 17p13 también se detecta en un 21-45% de los casos, e induce la inactivación de p53, gen supresor tumoral que desempeña un importante papel en apoptosis y por lo tanto, en el control del ciclo celular. También existen otras anomalías genéticas descritas implicadas sobre todo con reguladores del ciclo celular (p15/p16, inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas como p18/INK4c, deleciones homocigotas de INK4/ARF, deleciones de RB1, así como sobreexpresión de genes CDK4).

En la actualidad, aunque fuera de la práctica clínica habitual, están disponibles estudios de expresión de perfiles génicos que podrán, en el futuro ayudar al diagnóstico de aquellos LCM en los que no se detecta la t(11;14).

Volviendo a la citogenética convencional, comentar que entre otras anomalías cromosómicas descritas (21), hay que señalar la trisomía 12 (25% de los casos) o la deleción 13q14, que se han descrito en LLC, la primera de ellas asociada con pronóstico adverso. Los cariotipos complejos como la presencia de tetraploidías son más comunes en las formas pleomórficas (80%) y la variante blastoide (36%) que en las

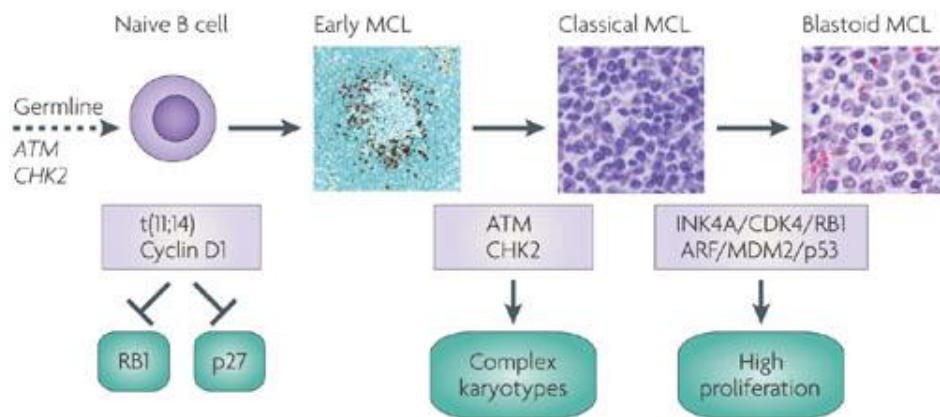
formas clásicas (8%), asociándose con mal pronóstico (22).

2.6. Características clínicas

Generalmente, la mayoría de los pacientes están asintomáticos al diagnóstico pese a debutar con estadios avanzados de enfermedad: Ann Arbor III y IV (90%), esplenomegalia (60%), hepatomegalia (30%), infiltración del tracto gastrointestinal (20%), anillo de Waldeyer (10%), infiltración de médula ósea (80%), expresión leucémica (30%) (12, 13). Al diagnóstico es rara la afectación del sistema nervioso central, pero en la evolución puede afectarse hasta en un 10% de los pacientes. Aproximadamente el 40% de los pacientes pueden cursar con sintomatología B y el 30% de los casos presentar enfermedad voluminosa. Es también frecuente que cursen con elevación de la β 2microglobulina (55%) y de la LDH (40%). Son raros, pero se puede objetivar, un test de Coombs positivo, hipogammaglobulinemia y gammapatía monoclonal.

A diferencia de los linfomas foliculares, en el LCM no se ha descrito transformación a Linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande (LNHBDCG). Sin embargo, el desarrollo de las anomalías genéticas previamente mencionadas (del 11q22-23, delección y/o mutación en el segmento 17p13, delecciones homocigotas de INK4/ARF, delecciones de RB1, sobreexpresión de genes CDK4a, etc) a lo largo de su evolución se acompañan de cambios del tamaño celular y del patrón cromatínico con transformación a las variantes blastoide o pleomórfica (14). En la **Figura 2** se muestra el esquema del modelo patogénico propuesto en la evolución del LCM (23).

Figura 2. Modelo patogénico propuesto en la evolución del LCM.



2.7. Diagnóstico

Por todo lo mencionado previamente el diagnóstico del LCM debe realizarse mediante estudio histológico de algún ganglio linfático afecto. En algunas ocasiones, si no hay ganglios accesibles y la médula ósea está infiltrada, puede realizarse en el estudio medular. En ambos casos, el estudio histológico debe completarse con estudios genéticos que detecten la t(11;14), o, en su defecto, la sobreexpresión de ciclina D1, D2 o D3 detectadas por inmunohistoquímica.

Una vez se realiza el diagnóstico es importante realizar una exhaustiva historia clínica buscando comorbilidades, un examen físico completo y un estudio de extensión adaptado a los datos clínicos (analítica, TC, evaluación del anillo de Waldeyer, gastro/colonoscopia, punción lumbar, etc.) para obtener un correcto estadiaje, valoración pronóstica y de la situación funcional del paciente que nos permita establecer el tratamiento más adecuado y poder posteriormente evaluar correctamente su eficacia.

2.6. Pronóstico

El LCM se comporta en la mayoría de los casos como un linfoma agresivo aunque existe un pequeño porcentaje de pacientes con un curso clínico indolente (11). Es considerada una entidad mayoritariamente incurable. Pese a ser generalmente un linfoma quimiosensible y radiosensible al diagnóstico, se caracteriza por una corta duración de la respuesta y refractariedad a los tratamientos de rescate estándar.

Los primeros estudios tras el reconocimiento de la entidad evidenciaron una supervivencia de 2-3 años (24, 25) que gracias a los avances terapéuticos y las estrategias intensivas (26, 27, 28) ha ido aumentando hasta alcanzar una mediana de supervivencia superior a los 5 años del seguimiento (6,7).

Sin embargo, pese a la mejora en los resultados, la recaída sigue siendo la norma y los pacientes acaban falleciendo mayoritariamente a causa del linfoma (29, 30).

Diversos estudios han tratado de encontrar factores pronósticos y predictivos de la evolución de la enfermedad:

- Biológicos: como se comentó previamente, el factor pronóstico más predictivo de supervivencia es la tasa de proliferación tumoral tal y como quedó demostrado en el estudio de perfiles génicos realizado por Rosenwald et al (31). Posteriormente Determan et al lo pudo reproducir en un estudio realizado en pacientes tratados con CHOP±R, en el que la mediana de SG era de 112, 59 y 30 meses según fuera el Ki67 al diagnóstico, <10%, entre 10-30% o >30%, respectivamente (15). La presencia de trisomía 12 (mediana de supervivencia de 22 meses frente a 47 meses en los pacientes sin ella), mutaciones de p53 (mediana de supervivencia de 28 meses frente a 45 meses en los que no las presentaban) y cariotipos complejos (mediana de supervivencia de 12 meses frente a 64 meses en los pacientes sin cariotipo complejo), son también factores

pronósticos adversos que se relacionan con curso agresivo y supervivencia corta (21).

- Anatomo-patológicos: en este caso, son las variantes agresivas (blastoides y pleomórfica), muy en relación con un alto índice mitótico, las de peor pronóstico; siendo el LCM in situ el de mejor, aún sin tratamiento (32). Sin embargo, la falta de herramientas diagnósticas que nos permitan detectar esta entidad hace difícil, por el momento, ofertar una estrategia terapéutica diferenciada. De hecho, la mayoría de estos casos, se diagnostican después de haber sido catalogados erróneamente como LLC.

- Clínicos: muchos estudios han evaluado el impacto en supervivencia de estos factores, siendo el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >1, la edad > 65-70 años, la LDH o β -2microglobulina elevada, la hemoglobina <12 g/dl, los estadios avanzados, el Ann Arbor >2, la presencia de más de una zona extranodal afectada y la afectación esplénica o de la sangre periférica los que han sido identificados como relevantes (33, 34).

- La calidad de la respuesta medida por la enfermedad mínima residual (EMR): la enfermedad mínima residual después del tratamiento es un factor pronóstico independiente en LCM, siendo la PCR cuantitativa para los reordenamientos de Igs un análisis preferible a la PCR para la t(Bcl-1/ IgH) por su mayor sensibilidad (como expliqué previamente la PCR para la t(Bcl-1/IgH) tiene un número no desdeñable de falsos negativos ya que el exón es demasiado largo y no presenta siempre los mismos puntos de corte) (35).

Los índices pronósticos habituales utilizados en otros linfomas como el Índice Pronóstico Internacional (IPI) no son discriminativos para la valoración estimación de supervivencia en pacientes con LCM avanzado por lo que en el 2008 se publicaron los resultados de un nuevo índice pronóstico internacional específico para pacientes con LCM avanzado (MIPI) (36). Aunque este índice fue creado en una población tratada mayoritariamente con tratamientos convencionales (mayoritariamente CHOP±R y sólo una minoría con TASPE posterior de consolidación) ya ha sido validado en varios estudios posteriores en los que se han empleado esquemas intensivos (29, 37). El MIPI considera cuatro factores pronósticos independientes para supervivencia global: edad, performance estatus, niveles de LDH y cifras de leucocitos. De acuerdo con el número de variables adversas presentes, los pacientes se clasifican en categorías de riesgo: riesgo bajo (mediana de supervivencia no alcanzada a 7 años), riesgo intermedio (mediana de supervivencia de 51 meses) y riesgo alto (mediana de supervivencia de 29 meses). La fórmula original para su cálculo es: $\{0.03535 \times \text{edad (años)}\} \times \text{edad (años)} + 0.6978$ (si ECOG >1) + $\{1.367 \times \log_{10} (\text{LDH/ULN})\} + \{0.9393 \times \log_{10} (\text{recuento de leucocitos})\}$. Posteriormente, se desarrolló el índice pronóstico simplificado que presenta una buena concordancia entre el MIPI y las curvas de supervivencia (**Tabla 1**).

Tabla1. MIPI simplificado y su impacto en supervivencia según riesgo

| Variable | Puntuación | Riesgo | Supervivencia |
|--|--|------------------------|-----------------|
| Edad (años) | 0: <50 1: 50-59 2: 60-69 3: ≥70 | BAJO: 0-3 | NA |
| ECOG | 0: 0-1 1: 2-4 | | |
| LDH (LDH caso/LAN) | 0: <0.67 1: 0.67-0.99 2: 1-1.49 3: ≥1.5 | INTERMEDIO: 4-5 | 51 meses |
| Leucocitos (10 ³ /mm ³) | 0: <6.7 1: 6.7-9.9 2: 10-14.9 3: ≥15 | ALTO: 6-11 | 29 meses |
| LAN: límite alto de la normalidad; NA: no alcanzada. | | | |

Como comenté previamente la tasa de proliferación celular (Ki-67) es considerada el factor pronóstico más importante, por ello Hoster et al en el 2008 propusieron el MIPIb (MIPI biológico), que consiste en añadir 1 punto a los pacientes con Ki-67 >30% al cálculo del MIPI convencional o simplificado. El problema, en muchos casos, es la ausencia de dicha información en muchos LCM (de hecho en el estudio donde se validó el dato faltaba en un 50% de los pacientes) y la falta de estandarización y reproducibilidad (36).

Por tanto, el MIPI es el índice pronóstico de elección en los LCM, aunque, hasta el momento, no ha sido utilizado ni validado para orientar las estrategias de tratamiento, siendo la tolerancia o no (edad y comorbilidades) a los tratamientos

intensivos el criterio utilizado hasta el momento a la hora de decidir el tratamiento de estos pacientes.

3. TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

En la actualidad no existe un tratamiento estándar para el LCM ni en primera línea ni en rescate. En los últimos 15 años las estrategias terapéuticas en el LCM han evolucionado consiguiendo, en pacientes seleccionados incluidos dentro de ensayos clínicos, que la supervivencia se haya duplicado en la última década. Así lo demuestra el grupo alemán con un estudio en el que compara históricamente la supervivencia de 150 pacientes con LCM del Kiel Lymphoma Study Group (KLSG, 1975-1986), tratados mayoritariamente con esquemas tipo COP (Ciclofosfamida, Vincristina, prednisona) o clorambucil, frente a 370 pacientes del German Low Grade Study Group (GLSG, 1996-2004), tratados con esquemas tipo CHOP \pm R. En el primer grupo se detecta una supervivencia global a 5 años del 22% frente a un 47% del grupo tratado más recientemente (6) y posiblemente estos datos mejorarán en el futuro debido a la incorporación de las estrategias intensivas (26, 28, 38) y los nuevos fármacos al tratamiento de primera línea.

Queda pendiente el reconocimiento de las formas indolentes al diagnóstico que pudieran beneficiarse de un periodo de observación variable hasta cumplir requisitos de tratamiento. En un estudio publicado por Martin y col un 32% de los pacientes fueron observados durante un mínimo de 3 meses sin encontrar empeoramiento en la supervivencia respecto al resto de pacientes que se trataron inmediatamente (11). En el análisis que se hizo de estos pacientes, ni el MIPI ni el ki-67 fueron relacionados con necesidad de tratamiento, de ahí que, el problema siga siendo saber identificar a estos pacientes. En la actualidad, la ausencia de expresión de SOX-11 podría ayudar en estos casos, aunque todavía existen datos contradictorios (39, 40).

3.1. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

A) Quimioinmunoterapia convencional

Las estrategias terapéuticas han evolucionado de forma similar a las realizadas en otras entidades B, si bien con peores resultados. El esquema más empleado es el CHOP, con el que se comunican tasas de remisiones completas (RC) del 7%- 50%, con una duración media de un año (41, 42). Sin embargo, no hay evidencia de que las antraciclinas sean imprescindibles en el tratamiento del LCM. En el único ensayo randomizado realizado al respecto el esquema CHOP no presentó ventajas respecto al COP ni en SG (mediana: 37 vs 32 meses) ni en SLP (mediana: 7 vs 10 meses) (42). Con análogos de las purinas, hay menos estudios. Con Fludarabina en monoterapia, la tasa de RC es baja (43) y en un estudio reciente donde se randomizaban a los pacientes a recibir R-CHOP vs R-FC seguido de R de mantenimiento aunque se obtienen similares tasas de repuesta, la supervivencia global es inferior en el grupo tratado con los análogos de purinas (47 vs 62% a 4 años) (44).

La incorporación del anti-CD20 mejora significativamente los resultados (25, 38). Se incrementan significativamente la tasa de RC y su duración. En un estudio que compara CHOP versus R- CHOP, la tasa de RCs se incrementa desde el 7% al 34% y el tiempo de fracaso terapéutico prácticamente se duplica, hasta los 2 años, sin que se observe impacto favorable en la supervivencia con el seguimiento realizado en este caso (25).

Como comentamos previamente, los análogos de las purinas, aun obteniendo tasas de respuestas similares al R-CHOP presentan una supervivencia global significativamente inferior, muy relacionada con su mielotoxicidad (44). Actualmente existen resultados prometedores del uso de Bendamustina, un agente híbrido alquilante y análogo de

purina, que, aún pendiente de aprobación en primera línea, se compara favorablemente con el R-CHOP tanto en términos de eficacia como de toxicidad (46). También la incorporación del bortezomib al clásico esquema R-CHOP eliminando la vincristina para minimizar la toxicidad neurológica ha demostrado mejorar los resultados, esta vez, a expensas de un incremento de toxicidad (47).

En la **Tabla 2**, se resumen los resultados de los esquemas convencionales de primera línea utilizados en el LCM.

Tabla 2. Resultados del tratamiento del LCM con esquemas no intensivos.

| Tratamiento | N | RG / RC | SLP / SG | Ref |
|-------------------------------------|-----|-----------|--------------------------|------|
| COP vs | 37 | ND/ 41% | 10 / 32 meses (mediana) | (41) |
| CHOP | 26 | ND/ 58% | 7 / 37 (meses, mediana) | |
| CHOP vs | 60 | 75% / 7% | 23% / 76% (a 2 años) | (45) |
| R-CHOP | 62 | 94% / 34% | 32% / 76% (a 2 años) | |
| R-CHOP | 40 | 96% / 48% | 17 / ND (meses, mediana) | (42) |
| R-CHOP vs | 277 | ND / 34% | ND / 62% (a 4 años) | (44) |
| R-FC | 273 | ND / 40% | ND / 47% (a 4 años) | |
| R-CHOP vs | 253 | ND / ND | 20% / ND (a 3 años) | (46) |
| R-Bendamustina | 261 | ND / ND | 50% / ND (a 3 años) | |
| R-CHOP | 244 | 89% / 42% | 16 / 56 meses (mediana) | (47) |
| Vr-CAP | 243 | 92% / 53% | 30 / NA (mediana) | |
| ND: no disponible; NA: no alcanzada | | | | |

Estos resultados podrán mejorar en el futuro con la incorporación de estrategias de mantenimiento. En este sentido, el rituximab de mantenimiento demostró un aumento de supervivencia (87% a 4 años) frente al interferón (63% a 4 años) en pacientes en respuesta tras R-CHOP (44) y su uso en esta indicación es recomendado en las distintas guías publicadas pese a no estar así reconocido en ficha técnica (48, 49).

B) Quimioinmunoterapia intensiva en primera línea / Trasplante Autólogo (TASPE) de consolidación de la remisión

Son las estrategias que han logrado incrementar significativamente la tasa de remisiones, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Desafortunadamente, su utilización está restringida a los pacientes más jóvenes, con buen estado general y sin comorbilidades importantes, menos de la mitad de los pacientes con LCM, y aún así se puede esperar una mortalidad relacionada con el tratamiento del 3%- 4%.

La primera estrategia intensiva que se empleó fue la utilización de dosis altas de quimioterapia seguida de rescate con progenitores hematopoyéticos como consolidación de la respuesta obtenida tras CHOP y/o CVP-like, siguiendo el mismo esquema que con los otros linfomas agresivos.

Los primeros datos de TASPE en el LCM datan del año 2000, con series pequeñas de pacientes con estados de la enfermedad muy heterogéneos, hecho que dificultaba el análisis. Destacaba por su número el estudio retrospectivo del EBMT en el que se analizaban 195 casos de LCM en distintos estadios evolutivos. En este estudio se observaba una SLP y global a 5 años del 33% y 50%, que en los casos realizados en primera respuesta completa (RC) aumentaba al 52% y 75% respectivamente, siendo el estatus al trasplante (1ª RC vs otros) factor de impacto tanto en SG como en SLP (51). Estos datos vinieron a corroborar lo previamente descrito en otros estudios contemporáneos, que también habían observado poca eficacia del auto-TPH de consolidación en fases avanzadas de la enfermedad (51, 52).

A partir de estos resultados los estudios se centraron en explorar el papel del auto-TPH

como consolidación de respuesta en primera línea. En este sentido, Dreyling y col (53), comparaban de forma aleatorizada el papel del TASPE como tratamiento de consolidación de la respuesta (completa y parcial) tras CHOP frente al tratamiento de mantenimiento con interferón (IFN). El estudio contemplaba que los pacientes tratados con IFN, pudieran recibir el TASPE si acontecía progresión de la enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 2,8 años, la SLP fue 73% para los trasplantados, significativamente superior a la observada en los no trasplantados, de 43%; sin observarse impacto en la supervivencia global. Sin embargo, los pacientes trasplantados en RC tenían un pronóstico especialmente más favorable con una SLP a 3 años del 71% vs 45% en los trasplantados en RP. Considerando este estudio, el momento de la indicación del TASPE puede ser un tema debatible, aunque la mayoría de las evidencias indican que es eficaz cuando se administra tras haber conseguido la 1ª RC y así se recomienda en las distintas guías publicadas (49, 54).

Posteriormente distintos grupos han empleado el TASPE (mayoritariamente con el esquema BEAM de acondicionamiento), como consolidación post-inducción tras alcanzar respuesta (53, 55); pero también se han desarrollado esquemas con quimioterapia a dosis altas administradas de forma secuencial (56) o en forma alternante (27, 28, 57, 38), con/sin infusión de progenitores autólogos.

En la **Tabla 3** se resumen los esquemas y resultados de estas estrategias. Con ellas, las tasas de RCs oscilan entre 81% y 100% y la SLP a 5 años de 65%- 85%, cifras significativamente superiores a las obtenidas con la quimioterapia a dosis convencionales.

Tabla 3. Resumen de los resultados de las principales estrategias intensivas en el tratamiento de primera línea del LCM

| Tratamiento | N | RG / RC | SLP / SG | Ref |
|---|-----|-----------|---------------------------|------|
| CHOP±R- IFN vs | 60 | 99% / 37% | 25% / 77% (a 3 años) | (53) |
| CHOP±R-TAPH | 54 | 98% / 81% | 54% / 83% (a 3 años) | |
| CHOP/DHAP-TAPH | 28 | 89% / 82% | 4 / 6 años (mediana) | (55) |
| R-HyperCVAD/ R-MtxAraC | 97 | 97% / 87% | 4.8 / 10.7 años (mediana) | (27) |
| R-MaxiCHOP/ R-AraC-TAPH | 160 | 96% / 54% | 8.5 / 12.7 años (mediana) | (28) |
| R-HyperCVAD/ R-MtxAraC | 60 | 83% / 72% | 61% / 73% (a 5 años) | (57) |
| 2xR-MtxCHOP> EAR> TAPH | 78 | 69% / ND | 56% / 64% (a 5 años) | (56) |
| R-CHOP-TAPH vs | 455 | 90% / 40% | 3.9 / 7 años (mediana) | (38) |
| R-CHOP/DHAP-TAPH | | 95% / 54% | 9.1 / ND años(mediana) | |
| ND: no disponible; NA: no alcanzada; RG: respuesta global; RC: remisión completa; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global. | | | | |

Los esquemas empleados en la inducción han sido diversos y se debate cuál puede ser la estrategia más recomendable, pero, como se observa en la **Tabla 3** son los esquemas que incorporan dosis intermedias/altas de citarabina (con/sin metotrexate) los que mejores resultados obtienen. Se han realizado comparaciones históricas entre tratamientos de inducción con Hyper-CVAD corto versus CHOP, seguidos en ambos casos de TASPE y el primero resultaba superior para la SLP y la supervivencia. Quizás, uno de los estudios más esclarecedores para conocer cuál podría ser mejor tratamiento intensivo de primera línea, es el estudio del Grupo Nórdico (28). En este estudio, se comparan los resultados obtenidos con MaxiCHOP (Ciclofosfamida 1200 mg/ m² y doxorubicina 75 mg/ m²) por 4 ciclos seguido de BEAM- TASPE, con otro desarrollado en una cohorte de pacientes consecutiva, en el que se introducen pre- BEAM - TASPE, dosis altas de Citarabina y anti- CD20. Con la introducción de estos dos agentes, la tasa

de RC obtenidas se incrementa desde un 27% al 55% y la SLP y la supervivencia global son 73% y 81%, respectivamente, significativamente superiores al 37% y 55%, detectadas anteriormente con MaxiCHOP y BEAM- TASPE de consolidación. Por tanto, la adición de anti- CD20 y las dosis altas de citarabina en el tratamiento de inducción parecen ser fármacos claves para optimizar los resultados. Este dato apoya también la evidencia de los buenos y equiparables resultados que se obtienen con los regímenes intensivos sin soporte de progenitores como el esquema R- HyperCVAD/ R-Mtx-AraC, que contempla la administración de dosis y drogas muy similar con diferente pauta de administración de los bloques de tratamiento de inducción (27, 57). De hecho, si estos esquemas se emplean obviando el Mtx-AraC (HyperCVAD modificado) se obtienen tasas de RC y SLP inferiores al esquema clásico pese a haber utilizado R de mantenimiento (64% y 37 meses de mediana versus 87% y mediana no alcanzada a 3 años) (58). Más recientemente, Hermine et al (38), en el único ensayo randomizado publicado han comunicado sus resultados con R-CHOP x 6 seguido de TASPE frente al esquema alternante R-CHOP x 3/ R-DHAP x 3 seguido de TASPE concluyendo que las dosis altas de AraC son esenciales para la mejoría significativa de la calidad de las respuestas y de la SLP sin observar incrementos relevantes en la toxicidad. En la fecha de su publicación, no hay impacto en la supervivencia global.

Sin embargo, aunque las dosis altas de citarabina (ADAC) son muy eficaces sólo pueden administrarse en pacientes <70 años, y precisan un seguimiento estrecho con un buen tratamiento de soporte. La incidencia de toxicidad hematológica de grado 3- 4 es cercana al 90% y se precisan ajustes de dosis en pacientes mayores de 60 años para minimizar el riesgo de toxicidad neurológica (27).

Actualmente, no existe indicación de una estrategia intensiva determinada. Incluso es

debatible la necesidad de auto-TPH de consolidación si se emplea una quimioinmunoterapia intensiva. Los resultados del seguimiento a largo plazo del esquema R- HyperCVAD/ MTX-AraC (29) y del MaxiCHOP-AraC seguido de TASPE (BEAM) (30) son bastante equiparables, con una SLP del 64 y 63% a 3 y 4 años respectivamente y una mediana de supervivencia global mayor de ocho años en ambos casos.

B-1) Resultados del trasplante autólogo en el LCM. Análisis retrospectivo de la experiencia del GELTAMO.

a) Objetivos

Como acabo de comentar, el papel del trasplante autólogo en el LCM es un tema debatido desde hace años, siendo su principal indicación como consolidación en primera remisión completa cuando no se han empleado esquemas intensivos del tipo R-HyperCVAD/R-MtxAraC. Su beneficio en otros estados de la enfermedad no ha sido demostrado (50, 59). También se desconoce su utilidad tras tratamientos intensivos en la inducción en primera línea (27, 28).

El Grupo Español de Linfoma y Trasplante de Médula Ósea (GELTAMO) diseñó una base de datos para registrar de forma retrospectiva los auto-TPH realizados en pacientes con linfoma, que se mantuvo activa hasta 2011. De ahí, seleccionamos los casos con LCM. En este estudio se pretende evaluar los resultados del TASPE en función de los distintos estados de la enfermedad y el tratamiento de inducción recibido.

b) Materiales y métodos

Se han analizado los resultados de los pacientes con LCM receptores de auto-TPH registrados retrospectivamente en la base del GELTAMO. Los casos encontrados en la base habían sido trasplantados entre los años 1990 y 2011. Solicitamos una actualización de los datos a fecha de diciembre del 2013, para ello se diseñó un cuestionario de actualización para los pacientes en el que se solicitaban datos de supervivencia, recaída de la enfermedad y MIPI (en el caso de que estuviera disponible). También se han incorporado otros casos trasplantados en ese mismo periodo pero que no habían sido registrados en la base por distintos motivos.

Las variables elegidas para el análisis fueron:

- Tasa de respuestas: definidas de acuerdo al International Workshop to Standardize Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma (IWSRCNHL) (60).
- Supervivencia libre de progression (SLP): definida como el intervalo de tiempo entre el día del TAPH y la fecha de progresión o muerte por cualquier causa.
- Supervivencia global (SG): definida como el tiempo entre el día del TAPH y la fecha de muerte por cualquier causa.

Para el análisis estadístico se empleó el programa informático SPSS v 15.0. Las SLP y SG fueron estimadas usando el método de Kaplan-Meier y las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test log-rank (61, 62).

El nivel de significación estadística se fijó para una $p < 0.05$. El análisis para las asociaciones fue realizado mediante el test χ^2 .

c) Resultados

c.1. Características de los pacientes

Se seleccionaron los datos de 227 pacientes registrados en la base de datos del GELTAMO con diagnóstico de LCM. También se recogieron los datos de otros 41 pacientes con LCM trasplantados en ese mismo periodo de tiempo y no incluidos en la base por diferentes motivos. Las características de estos 268 pacientes se describen en la **Tabla 4**. En resumen, se trata de pacientes mayoritariamente varones (72%), con una mediana de edad de 55 años (21-70 años) que presentan estadios avanzados al diagnóstico (Ann Arbor III-IV 92%) y frecuente afectación medular (73%).

Tabla 4. Características de los pacientes al diagnóstico

| | N= 268 | N (%) |
|----------------------------------|---------------|----------------------|
| Sexo, ♂/♀ | 268 | 194 (72%) / 74 (28%) |
| Ann Arbor III-IV | 266 | 245 (92%) |
| Síntomas B | 267 | 67 (25%) |
| ECOG 0-I | 255 | 223 (87%) |
| LDH elevada | 227 | 77 (34%) |
| Afectación médula ósea | 265 | 194 (73%) |
| Afectación tubo digestivo | 266 | 45 (17%) |
| Masa Bulky (>10 cm) | 257 | 50 (19%) |
| IPI* intermedio- alto | 204 | 127 (62%) |
| *MIPI sólo en 63 pacientes | | |

Las características del auto-TPH están descritas en la **Tabla 5**. En general, trasplantes realizados en estadios precoces de la enfermedad, mayoritariamente primera línea y en situación de 1ª RC / 1ª RP (79%). Casi la mitad de los pacientes (46%) habían recibido dosis altas de AraC y alrededor de un tercio (31%) Rituximab. Pese a que en la actualización de los datos se solicitó el MIPI este dato solo se consiguió en 63 pacientes por lo que no fue utilizado en los análisis estadísticos. Para el análisis los trasplantes fueron clasificados según época de realización, previa al 2000 e igual o posterior dado el perfeccionamiento del procedimiento en estas fechas, la aparición de los factores de crecimiento y el mejor conocimiento de esta entidad.

Tabla 5. Característica del auto-TPH.

| | N | N (%) |
|--|----------|---------------------|
| Edad , mediana en años (rango) | 268 | 55 (21-70) |
| Año auto-TPH | | |
| <2000 | 268 | 99 (37%) |
| ≥2000 | | 169 (63%) |
| Líneas de tratamiento , mediana (rango) | 268 | 1 (1-3) |
| Primera línea de tratamiento | 268 | |
| HyperCVAD/MtxAraC ± R | | 120 (45%) |
| CHOP/CHOP-like ± R | | 111 (45%) |
| Otros | | 37 (14%) |
| Dosis altas de AraC en primera línea | 266 | 123 (46%) |
| Rituximab previo | 212 | 82 (39%) |
| Estado de la enfermedad al auto-TPH | 268 | |
| 1ª RC | | 143 (53%) |
| 1ª RP | | 69 (26%) |
| Quimiosensible | | 51 (19%) |
| 2ª / 3ª RC | | 36 (13%) |
| Recidiva sensible | | 15 (6%) |
| Quimiorrefractario | | 5 (2%) |
| Fuente de progenitores , MO / SP | 267 | 16 (6%) / 251 (94%) |
| Tipo de acondicionamiento | 268 | |
| CyTBI | | 62 (23%) |
| BEAM/BEAC | | 189 (70.5%) |
| Z-BEAM | | 1 (0.5%) |
| Otros | | 16 (6%) |

MO: médula ósea, SP: sangre periférica, TBI: irradiación corporal total

c.2. Respuestas

Doscientos treinta y ocho pacientes (89%) se encontraban en RC en la evaluación post-auto-TPH, 176 habían sido trasplantados en RC y 62 en otra respuesta. De los 89 pacientes que no se encontraban en RC al trasplante (89 en 1ªRP, 15 recidivas sensibles y 5 quimiorrefractarios), 62 (70%) la alcanzaron. Ningún paciente quimiorrefractario alcanzó respuesta tras el auto-TPH.

c.3. Análisis de supervivencia libre de progresión y global

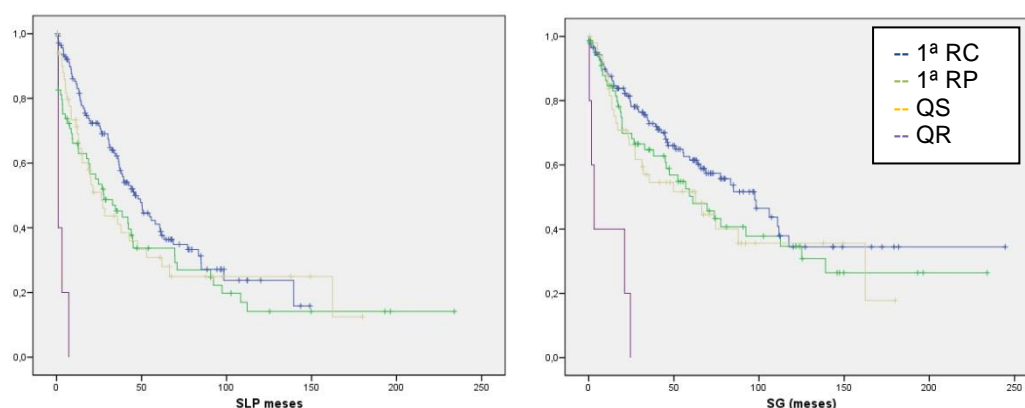
La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 54 meses (1-245 meses). La SLP y la SG fue de 38 meses (IC95%: 31-45 meses) y 74 meses (IC95%: 55-92 meses), respectivamente. Las medianas de SLP y SG en función del estado de la enfermedad al trasplante se describen en la **Tabla 6**. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas.

Tabla 6. SLP y SG según el estado de la enfermedad al auto-TPH.

| | 1ª RC | 1ª RP | Recaída sensible | Refractario | p |
|-------------------------------|-------------|------------|------------------|-------------|--------|
| SLP , meses (IC95%) | 49 (37-62) | 33 (18-48) | 26 (16-37) | 2 (0-4) | <0.001 |
| SG , meses (IC95%) | 97 (66-128) | 61 (31-91) | 63 (21-105) | 2 (0-4) | <0.001 |

Las gráficas de la SLP y SG según el estado del linfoma al auto-TPH se muestran en la **Figura 3**.

Figura 3. SLP y SG en función de estados de la enfermedad al auto-TPH



La mortalidad relacionada fue del 5% (n=14). Las causas de muerte fueron: infección (n=12), fallo de injerto (n=1) y sangrado (n=1).

c.3. Análisis univariante para SLP y SG

Para el análisis univariante se consideraron las siguientes variables: edad (≤ 60 vs >60), IPI (<2 vs ≥ 2), LDH (normal vs elevada), estatus al trasplante (1ª RC vs otras), año del auto-TPH (<2000 vs ≥ 2000), haber recibido Rituximab previamente, haber empleado o no ADAC en la primera línea de tratamiento y el tipo de acondicionamiento con /sin irradiación corporal total. Como puede verse en la **Tabla 7** el realizar el auto-TPH en 1ª RC ($p=0.01$) y el haber recibido previamente rituximab ($p=0.02$) fueron las variables asociadas con una mejor SLP. Al realizar el análisis para SG se mantienen estas mismas variables (auto-TPH en 1ª RC, $p=0.03$; rituximab pre- autoTPH, $p=0.001$).

Tabla 7. Análisis univariante para SLP y SG

| | N | SLP (meses) | p | SG (meses) | p |
|--|-----|-------------|-------------|------------|--------------|
| Edad (años) | | | | | |
| ≤ 60 | 196 | 38 | 0.9 | 69 | 0.9 |
| >60 | 72 | 37 | | 77 | |
| IPI | | | | | |
| 0-1 | 77 | 42 | 0.6 | 83 | 0.2 |
| ≥ 2 | 127 | 39 | | 66 | |
| LDH | | | | | |
| Normal | 150 | 39 | 0.8 | 74 | 0.4 |
| Elevada | 77 | 37 | | 66 | |
| Estatus al TPH | | | | | |
| 1ª RC | 143 | 48 | 0.01 | 97 | 0.03 |
| Otros | 125 | 26 | | 57 | |
| Año de TPH | | | | | |
| <2000 | 99 | 30 | 0.1 | 66 | 0.3 |
| ≥ 2000 | 169 | 44 | | 97 | |
| Rituximab | | | | | |
| No | 130 | 26 | 0.02 | 46 | 0.001 |
| Si | 82 | 49 | | 112 | |
| ADAC | | | | | |
| No | 144 | 36 | 0.4 | 63 | 0.1 |
| Si | 122 | 42 | | 106 | |
| Acondicionamiento | | | | | |
| CyTBI | 62 | 39 | 0.77 | 66 | 0.194 |
| Otros | 206 | 36 | | 77 | |
| TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos; ADAC: altas dosis Ara C | | | | | |

c.4. Análisis multivariante para SLP y SG

Para el análisis multivariante excluimos el tratamiento previo con rituximab, pues era un dato perdido en más del 20% de los casos (N=56). En esta ocasión sólo el estatus al auto-TPH, 1ª RC vs otras resultó estadísticamente significativo tanto para SLP (p= 0.012) como para SG (p=0.03). **Tabla 8.**

Tabla 8. Análisis multivariante para SLP y SG

| | SLP | | SG | |
|--|--------------|----------------------|--------------|----------------------|
| | p | RR (IC 95%) | p | RR |
| Edad ≤60 vs >60 | 0.5 | --- | 0.5 | --- |
| LDH Normal vs alta | 0.3 | --- | 0.2 | --- |
| Estatus al trasplante 1ª RC vs otras | 0.015 | 1.6 (1.1-2.2) | 0.003 | 1.8 (1.2-2.7) |
| Año TPH <2000 vs ≥2000 | 0.3 | --- | 0.2 | --- |
| ADACen 1ª línea Si vs no | 0.9 | --- | 0.3 | --- |
| Acondicionamiento CyTBI vs otras | 0.8 | --- | 0.2 | --- |

c.5. Pacientes trasplantados en 1ª RC

Teniendo en cuenta que más de la mitad de los pacientes habían recibido el auto-PH como consolidación en primera línea analizamos separadamente este grupo de pacientes.

Las mismas variables testadas en el análisis general fueron aquí analizadas. Únicamente el haber recibido rituximab previo al trasplante tuvo impacto en SLP (p=0.025) y se aproximó a la significación en SG (p=0.06). En el análisis multivariante ninguna variable fue estadísticamente significativa para SLP y sólo el tratamiento con ADAC estuvo cerca de la significación en SG (p=0.06). Ni para SLP (p=0.3) ni para SG (p=0.4) encontramos diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que sólo precisaron una

línea de tratamiento para alcanzar la RC frente a los que precisaron más de una línea.

También realizamos un análisis X^2 tratando de identificar las variables relacionadas con la obtención de la 1ª RC. **Tabla 9.**

Tabla 9. Análisis de las variables relacionadas con la obtención de la 1ª RC.

| | 1ª RC | Otras | p |
|--------------------------------------|--------------|--------------|------------------|
| Edad ≤ 60/ >60 | 37%/ 16% | 36%/ 11% | 0.1 |
| IPI <2/ ≥2 | 20%/ 39% | 18%/ 23% | 0.09 |
| ADAC SI/ NO | 32%/ 21% | 13%/33% | <0.001 |
| TPH <2000/ ≥2000 | 13%/ 40% | 24%/ 23% | <0.001 |
| R previo SI/ NO | 24%/ 25% | 15%/36% | 0.003 |
| Ann Arbor <2/ ≥2 | 2%/ 51% | 6%/ 41% | 0.015 |

Como se observa en la **Tabla 9**, los pacientes trasplantados en 1ª RC habían recibido el auto-TPH en épocas más recientes y habían recibido más frecuentemente rituximab y dosis altas de Ara C en primera línea. Sorprendentemente, también tenían un estadio Ann Arbor más avanzado que el resto al diagnóstico, aunque la pequeña n de los pacientes con Ann Arbor bajo hace este dato cuestionable.

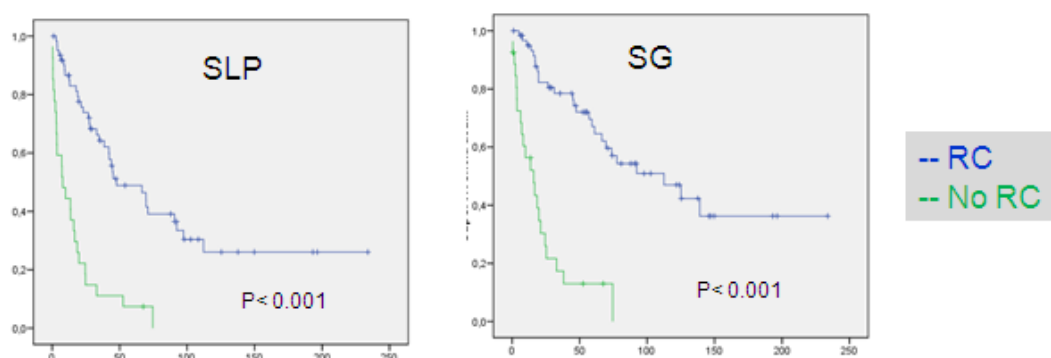
c.6. Análisis de supervivencia en los pacientes que no se trasplantan en RC

Al analizar separadamente los pacientes que no se trasplantan en RC (n=89, de los cuales 69 eran primeras respuestas parciales, 15 eran recaídas quimiosensibles y 5 refractarios) observamos que aquellos que la consiguen después del trasplante tienen una mejor SLP (48 meses frente a 0, $p<0.001$) y SG (92 meses frente a 16, $p<0.001$) respecto los que no la consiguen, **Figura 4.**

Dentro de los pacientes que no se trasplantan en RC 69 eran primeras respuestas

parciales, en ellos 51 (74%) alcanzan la RC post-trasplante. Los que la alcanzan tienen una mediana de SLP y SG de 45 y 92 meses respectivamente.

Figura 4. SLP y SG en los 89 pacientes que llegan a trasplante sin RC según si la alcanzan o no tras auto-TPH



Para tratar de identificar a los pacientes sin RC al auto-TPH que van a conseguirla tras el mismo realizamos comparaciones entre ambos grupos mediante test X^2 tratando de obtener factores predictivos de respuesta. **Tabla 10.**

Tabla 10. Comparación de las características de los pacientes sin RC pre trasplante según si la alcanzan o no tras el auto-TPH.

| | RC | No RC | p |
|--------------------------------------|----------|----------|-------------|
| Edad ≤ 60/ >60 | 58%/ 11% | 23%/ 8% | 0.2 |
| IPI <2/ ≥2 | 32%/ 38% | 13%/ 17% | 0.5 |
| ADAC SI/ NO | 42%/ 28% | 24%/ 7% | 0.07 |
| TPH <2000/ ≥2000 | 34%/ 36% | 16%/ 15% | 0.4 |
| R previo SI/ NO | 49%/ 20% | 24%/ 8% | 0.4 |
| Ann Arbor <2/ ≥2 | 6%/ 64% | 6%/ 25% | 0.1 |
| LDH ↑ SI/ NO | 50%/ 21% | 15%/ 14% | 0.1 |
| QS SI/ NO | 70%/ 0 | 25%/ 5% | 0.02 |

Como se ve en la tabla, ninguna característica del paciente y del linfoma a excepción de

la quimiosensibilidad ($p=0.02$) fue predictora de la obtención de remisión completa post trasplante, a excepción de las dosis altas de AraC en primera línea que quedaron en el límite de la significación ($p=0.07$). Cuando comparamos los pacientes en primera RP con el resto de los que se trasplantaron con enfermedad observamos que estos pacientes habían recibido más frecuentemente ADAC en primera línea ($p=0.008$).

d) Discusión

El papel del auto-TPH en el tratamiento del LCM es todavía motivo de controversia. Aunque su uso como consolidación en 1ª RC/ 1ª RP está actualmente recomendado en las guías con un nivel de evidencia IB (48, 49), su empleo cuando se utilizan esquemas intensivos en primera línea es cuestionado (54). De hecho, el grupo del MD Anderson, usando su esquema R-HyperCVAD / R-MtxAraC, en pacientes menores de 65 años consigue una mediana de supervivencia libre de fallo (SLF) de 5.9 años (29), bastante similar a la supervivencia libre de evento de 7.4 años alcanzada por el grupo nórdico usando el TPH como consolidación tras R-MaxiCHOP / R-AraC (30), aunque inferior a la más recientemente publicada por Hermine et al de 9.1 años tras con auto- TPH tras R-CHOP y R-DHAP (38). La SG a 10 años no ha sido alcanzada en ninguno de los estudios. En el registro retrospectivo que presento, con la mediana de seguimiento para los pacientes vivos más larga reportada (4.5 años), la SLP y la SG a 5 años fue de 36% y 55%, respectivamente. Estos datos parecen reproducir lo publicado previamente en otros registros aunque es difícil hacer comparaciones debido al diferente análisis empleado, la diferente mediana de seguimiento y las diferentes características de los pacientes incluidos, especialmente en lo que concierne al estatus al trasplante (**Tabla 11**). En nuestra serie la tasa de paciente trasplantados en 1ª RC fue del 53%, mayor que

la comunicada por Vose y col. en su estudio unicéntrico (52) y en el registro europeo (50), aunque menor que el 71% reportado por Fenske y col. en su “cohorte trasplantada tempranamente” (59). En nuestra serie, las variables significativamente asociadas con mejor SLP y SG fueron el estatus en 1ª RC al trasplante y el haber recibido tratamiento con rituximab. La SLP y SG a 5 años para estos pacientes fue del 40% y 61% respectivamente, significativamente mejor que la conseguida en pacientes trasplantados en otros estatus de respuesta. Estos resultados parecen discretamente inferiores a los previamente publicados del registro europeo / SLP y SG de 55% y 72% a 5 años, respectivamente), pero la menor mediana de seguimiento de este estudio podría haber infraestimado posteriores eventos.

Pese a estas diferencias los tres estudios retrospectivos destacan la importancia de alcanzar la 1ª RC previa al trasplante. Únicamente en el estudio de Vose y col, el estado de la enfermedad al trasplante no fue significativo, posiblemente debido a que en él sólo un 13% de los pacientes fueron trasplantados en 1ª RC.

Nuestro estudio confirma el beneficio del tratamiento con rituximab en estos pacientes, un hallazgo previamente comunicado (59). El tratamiento con rituximab está asociado a una mejora significativa de la SLP y SG y su beneficio es independiente del estado de la enfermedad al auto-TPH aunque no conocemos el riesgo relativo que su presencia implica.

Teniendo en cuenta que el rituximab es actualmente utilizado de forma sistemática en todos los pacientes con LCM, intentamos identificar otros factores predictivos de respuesta. En este sentido, analizamos el papel de las altas dosis de AraC en el tratamiento de inducción cuya importancia ha sido recientemente demostrada en un ensayo aleatorizado, sin haber sido confirmado en práctica clínica habitual. En nuestro

registro no encontramos diferencias en SLP en los pacientes trasplantados en 1ª RC tratados con ADAC aunque, la asociación entre el haber recibido ADAC y la SG fue casi significativa ($p=0.06$) en este grupo. Al estudiar las características de los pacientes trasplantados en 1ª RC frente a los otros vimos que este primer grupo había recibido más frecuentemente rituximab y ADAC, por lo que pudiera haber ocurrido que la importancia del estatus al TPH hubiera enmascarado el impacto de las altas dosis de AraC en la inducción.

El papel del auto-TPH cuando no se realiza en 1ª RC está muy cuestionado. Las guías lo recomiendan con un nivel de evidencia I-B para pacientes en 1ª RP y II-C en otras situaciones. En nuestra serie, pese a que un 70% de los pacientes trasplantados en situación distinta a 1ª RC la alcanzaron tras el mismo, la SLP y la SG fueron significativamente inferiores a las conseguidas en 1ª RC (**Tabla 11**). De hecho, los pacientes trasplantados en 1ª RP o con enfermedad quimiosensible tuvieron similares tasas de SLP y SG (2.7 vs 2.1 años y 5 vs 5.2 años, respectivamente). Sin embargo, los pacientes que alcanzaron RC tras el auto-TPH, mayoritariamente pacientes en 1ª RP, tuvieron un significativo incremento en la SLP (4 años) y la SG (7.6 años), a diferencia de los que no alcanzaron la RC tras el auto-TPH que presentaron un pronóstico adverso con una SG de tan solo 16 meses. Para intentar identificar a estos pacientes estudiamos las características de los mismo pre-trasplante comparándolas con las de los que sí la alcanzan y no encontramos ninguna diferencia. Únicamente, el uso de ADAC en 1ª línea, mayoritariamente utilizado en pacientes en 1ª RP se situó cerca de la significación estadística ($p=0.07$). Para seleccionar a los pacientes que pudieran beneficiarse del trasplante en situación distinta de la primera RC y la disponibilidad de nuevos fármacos y nuevas combinaciones de tratamiento altamente eficaces creemos

que el papel del auto-TPH en situación distinta a la consolidación de la 1ª RC es cuestionable. De hecho, el esquema desarrollado por Visco y col, incluyendo rituximab, bendamustina y dosis intermedias de AraC en pacientes en recidiva o refractarios induce una tasa de RC del 70% con una SLP del 70% a 2 años (63), datos claramente superiores a nuestros resultados en 1ª RP o en recaída, con una mediana de SLP de 33 y 26 meses, respectivamente. Los resultados de este esquema en pacientes no tratados son todavía más favorables con una tasa del 100% de RC y una SLP del 95% a 2 años. Estos resultados podrían incluso mejorar con la incorporación de nuevos fármacos, como los inhibidores de la bruto tirosín kinasa, a los esquemas de quimioterapia, pudiendo incluso cuestionar en el futuro la necesidad del auto-TPH en 1ª RC como ya se está planteando en algunos ensayos clínicos en curso.

Para concluir, resaltar el importante papel del estado de la enfermedad al trasplante y la importancia de recibir rituximab y ADAC en los pacientes candidatos que, son la base del tratamiento de las futuras combinaciones.

Tabla 11. Estudios retrospectivos con pacientes diagnosticados de LCM receptores de TAPH y los factores pronósticos encontrados.

| | Vose, 2000 (52) | Vanderberghe, 2003 (50) | Fenske, 2014 (59) | GELTAMO, 2014 |
|-------------------------------|--|--|--|---|
| N | 40 | 195 | 519 | 268 |
| SLP Global 1ª RC | 36% a 2 años --- | 33% a 5 años 55% a 5 años | 29-52% a 5 años 56-70% a 5 años | 36% a 5 años 40% a 5 años |
| Univariante | Morfología (blástica vs resto) >2 líneas tto | Estatus al TAPH (1ª RC vs otras) | Estatus al TAPH (1ªRC/RP con ≤2 líneas) | Estatus al TAPH (1ª RC vs resto) Rituximab previo |
| Multivariante | >2 líneas tto | Estatus al TAPH (1ª RC vs otras) (1ª RP vs ≠ 1ªRC) Fuente progenitores | | Estatus al TAPH (1ª RC vs resto) |
| SG Global 1ª RC | 65% a 2 años | 48% a 5 años 72% a 5 años | 44-61% a 5 años 70-75% a 5 años | 55% a 5 años 61% a 5 años |
| Univariante | | Estatus al TAPH (1ª RC vs otras) Edad al dx (<60) | Estatus al TAPH (1ªRC/RP con ≤2 líneas) | Estatus al TAPH (1ªRC vs resto) Rituximab previo |
| Multivariante | | Estatus al TAPH (1ª RC vs otras) Edad al dx (<60) | Estatus al TAPH (1ªRC/RP con ≤2 líneas) Edad al TAPH (<60) Rituximab previo ↑ LDH al dx | Estatus al TAPH (1ªRC vs resto) |

Como conclusiones destacar:

- La importancia del estado de la enfermedad al auto-TPH para optimizar los resultados del procedimiento.
- La utilidad cuestionable del auto- TPH más allá de la 1ª RC. La SLP y SG observadas en este grupo de pacientes es igual o inferior a la obtenida con los actuales esquemas de rescate.
- La obtención de la RC post auto- TPH mejora significativamente los resultados de

supervivencia. El problema viene derivado de la incapacidad de detectar la probabilidad de esta respuesta previamente y los resultados desfavorables obtenidos en los pacientes que no la alcanzan.

- El papel del rituximab y de las dosis altas de citarabina en el tratamiento de inducción de estos pacientes para conseguir la RC y que en nuestra opinión deberían de ser la base de futuros tratamientos.

e) Comunicaciones y publicación

Los resultados preliminares del estudio fueron objeto de una presentación oral durante la LVI reunión nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia que tuvo lugar en Madrid: García-Noblejas A., Conde E., Martín García-Sancho A. et al.

Trasplante autólogo en el Linfoma de Células del Manto: análisis extendido de los datos del registro del GELTAMO 1994-2011. Haematológica, Vol 93, Extraordinario nº2, octubre 2008: 331 (CO-68).

También se comunicaron en presentación tipo poster en el congreso americano del 2015: Ana García-Noblejas, Eulogio Conde, Alejandro Martín et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Retrospective Study of the Geltamo Group (1994-2011). Blood 2014, 124 (21):3980.

El artículo ha sido aceptado para publicación en Annals of Hematology en Abril 2017.

C-1) Tratamiento experimental: Consolidación con Y⁹⁰-Ibritumomab tiuxetan tras tratamiento intensivo según el esquema R-HyperCVAD/R-Mtx-AraC (Estudio fase II GEL-TAMO LCM 04- 02)

Como mencionamos previamente, las estrategias intensivas en primera línea, con la adición de dosis altas de AraC con o sin trasplante autólogo de consolidación, son consideradas las responsables del incremento de las tasas de remisiones, de la SLP y de la supervivencia global (29, 30, 38). Pese a ello, el LCM continúa siendo una enfermedad caracterizada por sus continuas recidivas sin conseguir alcanzar meseta en la curva de SLP por lo que nuevas estrategias de consolidación / mantenimiento están siendo testadas con el fin de eliminar la enfermedad mínima residual responsable de las recidivas. En este sentido el Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) diseñó en el 2005 un ensayo clínico fase II en el que el clásico esquema R-HyperCVAD/R-MtxAraC (27) se consolidaba con ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin^R).

a) Materiales y métodos

a.1. Criterios de inclusión/exclusión

- Inclusión:
 - Firma del consentimiento informado por escrito del sujeto ó su representante legal antes del inicio de cualquier procedimiento específico del ensayo.
 - Edad comprendida entre 18 -70 años.
 - Diagnóstico histológico de Linfoma de células del Manto según la clasificación de la OMS. La detección de positividad para la ciclina D1 en el ganglio diagnóstico fue requerida para el diagnóstico. Si el diagnóstico se realizó en biopsia medular una FISH

positiva para t(11;14) (q13;32) y un inmunofenotipo característico fue necesario para el mismo.

- Estado general 0 – 2 de la escala Zubrod, ECOG o WHO.
- Esperanza de vida mayor a 3 meses.
- Adecuada reserva medular, a menos que sea debida a infiltración por linfoma (Hemoglobina \geq 10 gr/dL, polimorfonucleares (PMN) \geq 1.500 cél/mm³, plaquetas \geq 100.000/mm³).
- Para la administración de ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan se requiere que la infiltración medular sea inferior al 25%, recuento de PMN \geq 1.500 cél/mm³ y recuento de plaquetas \geq 100.000/mm³.
- Adecuada función hepática, renal y cardíaca: creatinina $<$ 2,5x rango normal, bilirrubina o ALT/AST $<$ 2,5x LSN (límite superior de la normalidad).
- FEVI cardíaca $>$ 50% (por ecocardiografía ó gammagrafía de perfusión)
 - Exclusión:
 - Pacientes con estadio I ó II que no presenten síntomas B ó enfermedad voluminosa (adenopatías con diámetro mayor de 10 cm)
 - Tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia.
 - Enfermedad concomitante grave y/o no controlada: enfermedad hepática, renal, cardiovascular, neurológica ó metabólica
 - Insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, con antecedentes de infarto de miocardio o angina, o arritmia ventricular mayor.
 - Serología VHB, VHC, VIH positiva.
 - Infección aguda o crónica activa

- Incapacidad social, psíquica o geográfica para cumplir cualquiera de los esquemas de tratamiento
- Mujeres embarazadas y/o en periodo de lactancia, o adultos con capacidad de procrear que no utilicen un método eficaz de control de natalidad durante el tratamiento del estudio y como mínimo 12 meses después
- No haber firmado el consentimiento informado
- Hipersensibilidad conocida o sospecha, o reacción adversa confirmada, o sospecha a los fármacos de estudio y otros compuestos relacionados con ellos (rituximab, ibritumomab tiuxetan, historia de sensibilidad a proteínas de origen murino, dexametasona, ciclofosfamida, antraciclinas, citarabina)

a.2. Evaluaciones y seguimiento

La evaluación pretratamiento incluyó exploración física, hemograma, bioquímica, niveles de LDH, β 2-microglobulina, inmunoglobulinas, inmunofenotipo de sangre periférica, TC de cuerpo entero, biopsia y aspirado de médula ósea, colonoscopia, estudio del anillo de Waldeyer, ecocardiograma y/p ventriculografía isotópica. La FISH para detectar t(11;14) y otras anomalías citogenéticas adicionales (del 13q14, +12, del 17p, del 11q22.3) fue realizada en médula ósea y sangre periférica en el Hospital Universitario La Princesa.

La enfermedad fue evaluada al inicio del tratamiento, después del cuarto ciclo, al final de la inducción, después de la consolidación, posteriormente cada 4 meses hasta el segundo año y cada 6 después de este.

a.3. Definiciones

Los **criterios de respuesta** empleados fueron los habituales en esta patología de

acuerdo con The International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma (IWSRCNHL) (60). Los pacientes sin respuesta evaluada fueron considerados como no respondedores.

La **toxicidad** fue evaluada de acuerdo con the National Cancer Institute's Common Toxicity criteria (CTCAE v3.0).

Supervivencia libre de fallo (SLF) fue definida como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta recidiva/progresión de la enfermedad, evento que impida continuar el tratamiento según el protocolo o muerte por cualquier causa. Los pacientes en respuesta que no pudieron completar el protocolo fueron censurados en el momento en que esta desviación ocurrió.

Supervivencia libre de progresión (SLP) fue definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión, recidiva o muerte por cualquier causa.

Supervivencia global (SG) fue definida como el intervalo entre el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta muerte por cualquier causa.

Todas las variables fueron calculadas en un análisis por intención de tratamiento, definido como aquellos pacientes que al menos recibieron un ciclo del tratamiento quimioterápico. El análisis de supervivencia y el seguimiento de los efectos adversos graves (SAEs) fue realizado hasta el cierre del estudio independientemente de haber salido previamente del estudio.

a.3. Análisis estadístico

El tamaño muestral fue calculado estimando una tasa de factibilidad del tratamiento completo del 70%, con un error del 17.5% para un intervalo de confianza (IC) del 95%.

El tamaño muestral estimado fue de 27 pacientes que fue aumentado a un total de 30 pacientes estimando que un 10% no serían evaluables para eficacia por salidas

tempranas del ensayo. El programa estadístico Epidat v 3.1 fue usado para los cálculos. La SLF, SLP y SG fueron estimadas utilizando el método de Kaplan-Meier method (61) y las comparaciones entre grupos fueron realizadas mediante el test log-rank (62). El nivel de significación estadística fue establecido para un valor de p menor de 0.05. Las comparaciones entre grupos para variables categóricas fueron realizadas mediante el test exacto de Fisher. El análisis estadístico fue realizado mediante el paquete estadístico SPSS v 15.0.

La incidencia cruda de las segundas neoplasias fue calculada como la proporción de pacientes con segundas neoplasias en el total de la muestra. La incidencia acumulada fue estimada usando un test no paramétrico que considera muerte debida a otras causas como un riesgo competitivo (64). El programa empleado para estos cálculos fue el Stata v 12.1.

b) Objetivos

b.1. Objetivo primario

Evaluación del perfil de seguridad del esquema de tratamiento.

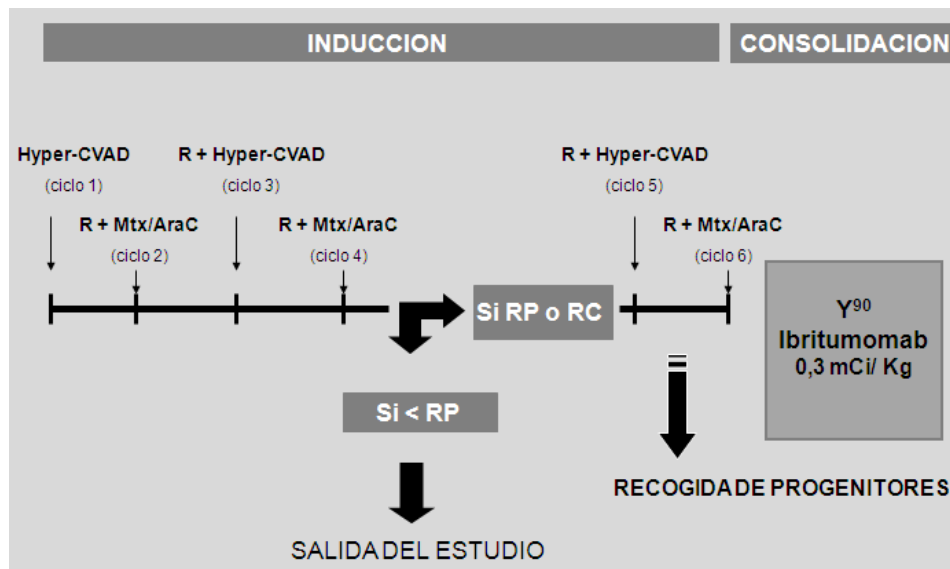
b.2. Objetivos secundarios

- a) Análisis de la factibilidad del esquema de tratamiento
- b) Análisis de la eficacia del tratamiento en función de los parámetros de respuesta: respuesta global (RG), respuesta parcial (RP) y respuesta completa (RC).
- c) Análisis de la supervivencia libre de enfermedad y de progresión, y supervivencia global.

c) Esquema de tratamiento

En la Figura 5 se muestra el esquema de tratamiento que se empleó.

FIGURA 5. Esquema de tratamiento empleado.



Las dosis y forma de administración empleada fue la que se detalla a continuación:

c.1. Inducción

- **Hyper-CVAD (ciclo 1) y Rituximab + Hyper-CVAD (ciclos 3 y 5):**
 - **Ciclofosfamida:** 300 mg/m²/12 horas iv, días 1, 2, 3.
 - **Adriamicina:** 25 mg/m² iv, en infusión de 24 horas, días 4 y 5.
 - **Vincristina:** 1,4 mg/m² iv (máximo 2 mg), en infusión de 15', días 4 y 11.
 - **Dexametasona:** 40 mg/día, oral o iv, días 1 al 4 y 11 al 14.
 - **Rituximab:** 375 mg/m² iv, el día 1.
- **Rituximab + MTX + Ara-C (ciclos 2, 4 y 6)**
 - **MTX:** 1000 mg/m², iv, el día 1. Si el valor de creatinina se encontraba entre 1.5-2 mg/dl se administraba el 75% de la dosis y si estaba entre 2-3 mg/dl el 50%.
 - **Ara-C** (las dosis se ajustarán según edad):
1000 mg/m²/12 horas, iv, los días 2 y 3 (si edad > 60 años).

3000 mg/m²/12 horas, iv, los días 2 y 3 (si edad < 60 años).

- **Rituximab** 375 mg/m² iv, el día 1.

En el protocolo se especificaba un nivel -1 con reducción de la ciclofosfamida al 75%, el metotrexate al 60% y la citarabina al 60% si el conteo de plaquetas se encontraba entre 75000-100000/mm³ en el día +21, los neutrófilos entre 750-1000/mm³, había aparecido neutropenia febril o toxicidad no hematológica grado 3. El paciente suspendía definitivamente el tratamiento y seguía en el estudio para supervivencia y efectos adversos si presentaba alguno de los siguientes supuestos: ausencia de recuperación hematológica después de 5 semanas (neutrófilos \geq 1500/mm³ y/o plaquetas \geq 100000/mm³), desarrollo de una infección grado 4, sangrado severo o cualquier tipo de toxicidad no hematológica grado 4.

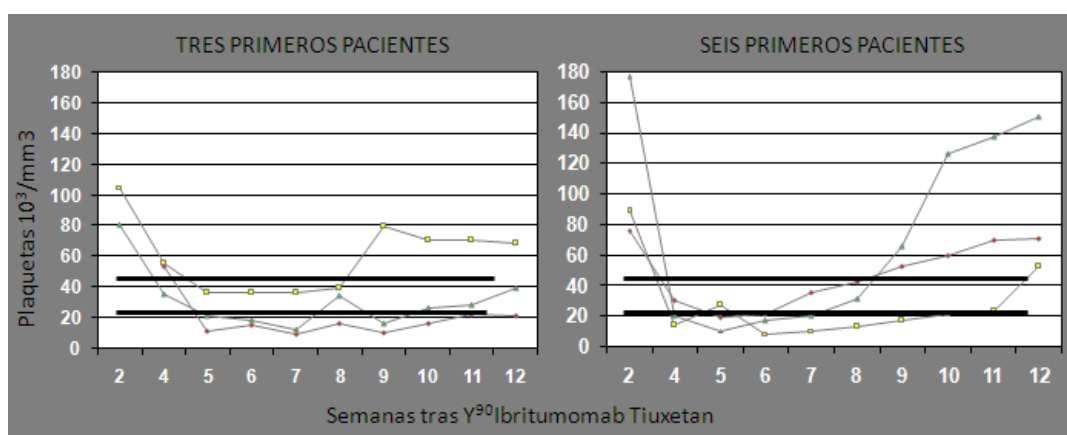
El protocolo contemplaba la administración de 8 ciclos en total, 4 ciclos tipo R-HyperCVAD alternando con otros 4 ciclos tipo R-MtxAraC (1 ciclo cada 21 días) con soporte con Peg-Filgrastim tras cada ciclo. Tras el análisis de los 6 primeros pacientes el número de ciclos se bajó a 6 dada la alta toxicidad hematológica grado 3-4 derivada. Profilaxis para el *Pneumocistis jirovecii* fue obligada por protocolo, dejando el tratamiento con eritropoyetina, el soporte transfusional y la profilaxis antiviral y antibiótica a criterio de cada centro.

c.2. Consolidación

La consolidación se programó a las 12 semanas de haber recibido el último ciclo. Se diseñó un esquema de escalada de dosis 3+3 comenzando con una dosis de Y⁹⁰-Ibritumomab 0,3 mCi/kg con idea de aumentar a 0.4 mCi/kg en pacientes con >150000 plaquetas/mm³ (dosis máxima 32 mCi), si tras su administración en los 3 primeros pacientes no se detectaban toxicidades inaceptables. Sin embargo, la dosis no fue

escalada ya que se detectó trombopenia grado 4 prolongada en 2 de los primeros 3 pacientes (mediana de duración de 5 y 8 semanas en cada caso), decidiéndose evaluar otros 3 pacientes encontrando la aparición de trombopenia grado 4 prolongada (mediana de 5.5 semanas) en 5 de los 6 pacientes evaluados (**Figura 6**).

FIGURA 6. Evolución de la trombopenia tras ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan



El ^{90}Y -Ibritumomab fue administrado según recomendaciones de ficha técnica:

- Dia +1:
 - Rituximab: $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v.
- Dia +8:
 - Rituximab $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ i.v.
 - ^{90}Y Ibritumomab $0.3 \text{ mCi}/\text{Kg}$, i.v. (tras la administración de Rituximab).

Para la administración del ^{90}Y Ibritumomab tiuxetan se requería que la infiltración medular fuera inferior al 25%, el recuento de polimorfonucleares $\geq 1.500 \text{ cél}/\text{mm}^3$ y el de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$.

Además, en los 6 primeros pacientes fue obligada la recogida de progenitores por si se generaba una toxicidad hematológica grado 4 ($\text{PMN} < 500/\text{mm}^3$ o plaquetas < 25.000), que no respondiera al tratamiento de soporte durante 14 días. Tras la

evaluación de los primeros 6 pacientes se consideró recomendable aunque ya no obligatorio.

d. Resultados

d.1. Características de los pacientes

Entre Febrero del 2006 y Julio del 2008, 38 pacientes con LCM previamente no tratado procedentes de los 12 centros incluidos en el ensayo fueron registrados. Hubo 8 fallos de screening debidos a: serología positiva para el virus hepatitis B (VHB) (2 casos), infiltración del sistema nerviosos central (SNC) (1 caso), edad mayor de 70 años (1 caso), enfermedad localizada (1 casot), decisión del paciente (1 caso), desviación del protocolo (1 caso) y urgencia de tratamiento que no permitió hacer el screening previsto (1 caso). Finalmente, 30 pacientes fueron evaluables para resultados.

Las características de los pacientes se describen en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Características de los pacientes

| | N |
|---------------------------------------|------------|
| Edad, años (rango) | 59 [41-71] |
| Sexo masculino | 23 (77%) |
| ECOG 0- 1 | 28 (93%) |
| Subtipo histológico | |
| Clásico | 24 (79%) |
| Blástico | 6 (21%) |
| Ann Arbor IV | 29 (97%) |
| Infiltración de la medula ósea | 28 (93%) |
| Infiltración esplénica | 17 (57%) |
| Infiltración gastrointestinal | 19 (63%) |
| LDH (> LSN) | 9 (30%) |
| β2 microglobulina (> LSN) | 18 (62%) |
| IPI | |
| - Bajo (0-1) | 4 (14.3%) |
| - Intermedio-bajo (2) | 13 (43.3%) |
| - Intermedio-alto (3) | 10 (33.3%) |
| - Alto (4-5) | 3 (10%) |
| MIPI | |
| - Bajo riesgo | 18 (60%) |
| - Riesgo intermedio | 10 (33%) |
| - Alto riesgo | 2 (7%) |

Resumiendo, la mediana de edad de la muestra fue de 59 años (rango 41-70 años) y los casos fueron mayoritariamente de sexo masculino (77%). La variante blástica fue diagnosticada en un 21% de los casos. La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad avanzada (97%), con frecuente infiltración medular (93%), presentando un 40% de los casos un riesgo pronóstico internacional (MIPI) intermedio-alto (36). En

todos los pacientes se realizaron estudios citogenéticos en MO y sangre periférica (SP) al diagnóstico para detectar la t(11;14)(q13;q32) y otras alteraciones como la mutación del p53, la delección del cromosoma 13 o la delección del gen ATM. Los resultados se describen en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Hallazgos citogenéticos al diagnóstico en médula ósea

| | |
|---------------------------------------|---------------------|
| Infiltración de la medula ósea | 28 pacientes |
| Sin citogenética disponible | 6 pacientes |
| Resultados citogenéticos | 22 pacientes |
| - Bcl 1 | 68% (15) |
| - Bcl 1 + del p53 | 9 % (2) |
| - Bcl 1 + del p53 + del 13q | 4.5 % (1) |
| - Bcl 1 + del p53 + del ATM | 4.5 % (1) |
| - Del p53 + del ATM | 4.5 % (1) |
| - Negativo | 9 % (2) |

d.2. Respuesta

Respuesta al tratamiento de inducción: veintiocho (93.3%) de los 30 pacientes fueron evaluables para respuesta tras el cuarto ciclo y 24 (80%), al final de la inducción. Tras el cuarto ciclo 19 pacientes alcanzaron RC o RCi (68%, 95% IC 67%-69%) y 9 respuesta parcial (RP) (32%, 95% IC 31%-33%). La respuesta al cuarto ciclo no pudo ser evaluada en 2 pacientes debido a salida del tratamiento por una infección grado 4 y un suicidio inesperado en un paciente sin diagnóstico psiquiátrico previo. Entre el 4º y el 6º ciclo 4 pacientes más discontinuaron el tratamiento debido a dos infecciones grado 4, otra grado 5 y toxicidad neurológica grado 4.

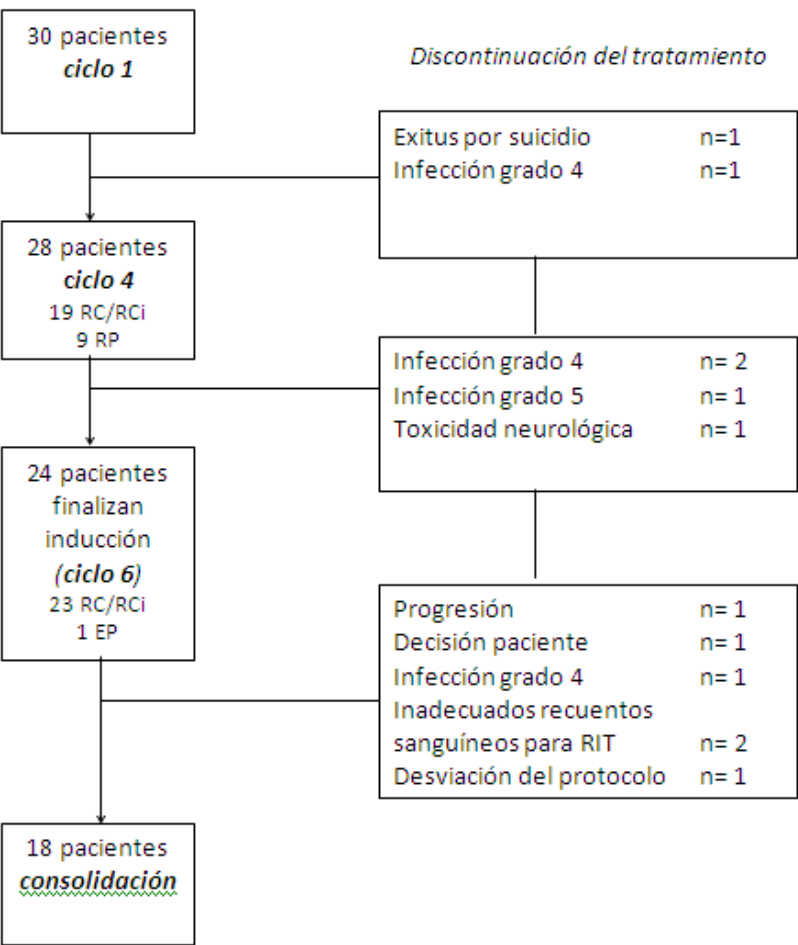
Al final de la inducción continuaban 24 pacientes en el ensayo, 23 en RC/RCi (77%, 95% IC 60%-93%) y uno en enfermedad progresiva (3%) por lo que salía del estudio.

Tratamiento de consolidación

Dieciocho pacientes (60%), todos en RC/RCi, recibieron el tratamiento de consolidación

programado. Los otros 6 pacientes que completaron la inducción no recibieron la consolidación por infección grado 4 (1 paciente), decisión personal (1 paciente), recuperación tardía de las cifras hemoperiféricas (2 pacientes), desviación del protocolo (1 paciente) y enfermedad progresiva (1 paciente). El esquema de la evolución de los pacientes en el estudio se muestra en la **Figura 7**.

Figura 7. Esquema de la evolución de los pacientes dentro del estudio.



d.3. Supervivencia

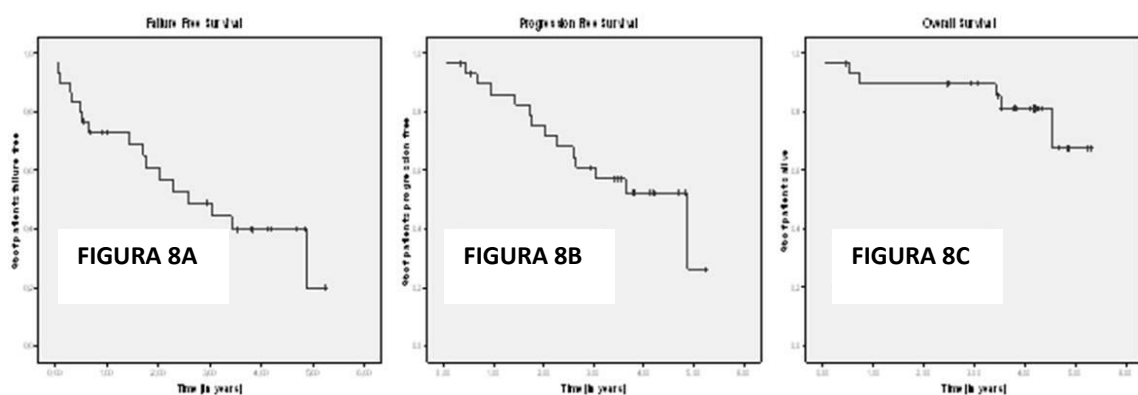
La mediana de seguimiento para los supervivientes fue de 3.9 años (rango 0.45 – 5.4).

Analizando las distintas variables de supervivencia (**Figura 8**):

- SLF: la mediana fue de 2.5 años (IC95% 0.4-4.7) y la SLF a los 4 años fue 40 % (95% IC 20.4%-59.6%).

- SLP: la mediana fue de 4.9 años (IC95% 2.7-7.1) y la SLP a los 4 años fue del 52 % (95% CI 32.4% – 71.6%).
- SG: la mediana de SG no fue alcanzada. La SG a los 2 y 4 años fue del 89% (95% IC 79.2% – 98.8%) y 81% (95% IC 67.28 %– 94.72%).

Figura 8. SLF (8A), SLP (8B) y SG (8C) de los 30 pacientes en el análisis por intención de tratamiento



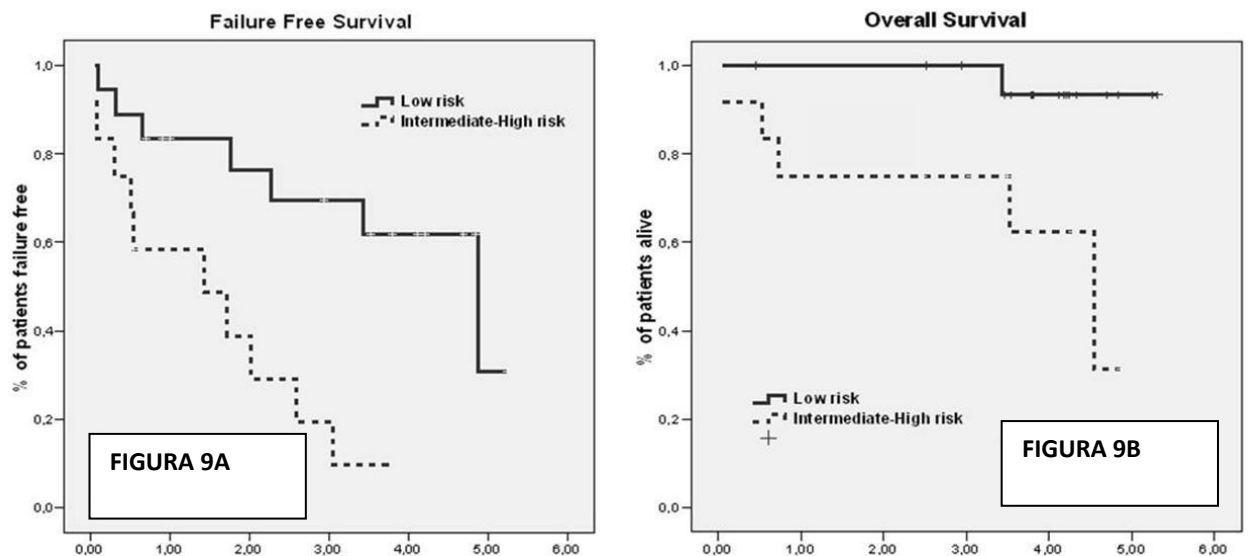
Al realizar el análisis de supervivencia en el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento completo, 18 pacientes en total, la SLF a 2 y 4 años fue del 78 % (95% IC 58.4% – 97.6%) y 55 % (95% IC 31.48 – 78.52), respectivamente. La SG a 2 y 4 años fue del 93.8 % (95% IC 82% – 100%) y 87% (95% IC 70% – 100%). Se realizó un análisis comparativo entre la población que había recibido Zevalín^R frente a la que no había llegado a recibirlo no detectándose diferencias significativas en la SLP (p=0.6) ni en la SG (p=0.07).

Pensando en encontrar una menor eficacia de nuestro esquema en aquellos pacientes mayores de 60 años que reciben dosis ajustadas de Ara C, las cuales han demostrado ser esenciales en la mejora del pronóstico (38), analizamos los resultados de supervivencia en función de la edad (<60 años frente a ≥60 años). Aunque la SLF a los 4

años para los pacientes mayores fue del 30% (95% IC 4.5%– 55.5%) frente a un 50% (95% IC 22.5% – 77.4%) en los jóvenes, las diferencias no resultaron significativas ($p=0.57$). Tampoco la SG resultó afectarse por la edad. De hecho, la SG a 4 años para los pacientes mayores fue del 92% (95% IC 78% – 100%) frente a un 73% (95% IC 51.4% – 94.5%) en los menores de 60 años ($p=0.76$).

Al repetir el mismo análisis comparando grupos de riesgo (MIPI de bajo riesgo frente a MIPI de intermedio y alto riesgo) sí encontramos diferencias estadísticamente significativas, tanto en SLF ($p=0.003$) como en SG ($p=0.003$). (**Figura 9**).

Figura 9. SLF (9A) y SG (9B) según MIPI: riesgo bajo frente a intermedio-alto.



Ninguna otra característica (sexo, subtipo histológico, infiltración medular) tuvo impacto en la supervivencia.

d.4. Toxicidad

Seis de los 30 pacientes (20%) no completaron la inducción debido a toxicidad (5 pacientes) y un suicidio (1 paciente).

Durante esta fase se administraron 170 ciclos. La principal toxicidad fue la

hematológica, especialmente en los ciclos pares, donde en más del 90% de los ciclos se registró una neutropenia y trombopenia grado 3-4 mayor del 90% ($p < 0.0001$). Las infecciones y la fiebre neutropénica acontecidas en esta fase motivaron 56 de 69 SAEs (81%), siendo nuevamente significativos los de los ciclos pares respecto los impares (49% versus 18%; $p < 0,05$). Hubo una muerte por shock séptico. Un resumen de la toxicidad se ha detallado en las **Tablas 14 y 15**.

Tabla 14. Toxicidad hematológica durante el tratamiento de inducción

| Toxicidad hematológica | Cualquier grado | | Grados 3-4 | |
|------------------------|-----------------|-----------|------------|----------|
| | Impar (88) | Par (82) | Impar (88) | Par (82) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Hemoglobina | 73 (83%) | 81 (99%) | 23 (26%) | 41 (50%) |
| Leucocitos | 57 (65%) | 82 (100%) | 43 (49%) | 80 (98%) |
| Neutrófilos | 54 (61%) | 81 (99%) | 42 (48%) | 74 (90%) |
| Plaquetas | 44 (50%) | 81 (99%) | 30 (34%) | 79 (96%) |

Tabla 15. Toxicidad no hematológica durante el tratamiento de inducción

| Toxicidad no hematológica | Cualquier grado | Grados 3-4 | | SAES | |
|--|-----------------|--------------|------------|--------------|------------|
| | 170 ciclos | Impares (88) | Pares (82) | Impares (88) | Pares (82) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Fiebre neutropénica | 77 (45%) | 7 (8%) | 15 (18%) | 6 (7%) | 14 (17%) |
| Infección | 78 (46%) | 26 (29%) | 24 (29%) | 10 (11%) | 26 (32%) |
| Sangrado | 26 (15%) | | 2 (2%) | | 2 (2%) |
| Naúseas/vómitos | 32 (19%) | 2 (2%) | 2 (2%) | | |
| Diarrea | 18 (11%) | 1 (1%) | 2 (2%) | 1 (1%) | |
| Mucositis | 23 (14%) | 1 (1%) | 1 (1%) | 1 (1%) | |
| Hepatotoxicidad | 18 (11%) | 1 (1%) | | | |
| Insuficiencia renal | 11 (6%) | | | | |
| Cardiaca | 9 (5%) | 1 (1%) | 1 (1%) | | 1 (1%) |
| Pulmonar/pleural | 8 (5%) | 1 (1%) | 2 (2%) | | 1 (1%) |
| TVP | 2 (1%) | | 2 (2%) | | 2 (2%) |
| SNC-cerebelo | 1 (0.5%) | | 1 (1%) | | 1 (1%) |
| Ictus | 1 (0.5%) | 1 (1%) | | 1 (1%) | |
| Alteraciones del comportamiento | 1 (0.5%) | 1 (1%) | | 1 (1%) | |
| Reacciones alérgicas | 2 (1%) | 1 (1%) | 1 (1%) | 1 (1%) | 1 (1%) |
| Dolor | 13 (8%) | 3 (3%) | 3 (3%) | | |

Tras la consolidación, nuevamente fue la toxicidad hematológica el efecto adverso más frecuente. La neutropenia grado 3-4 fue encontrada en el 72% de los pacientes con una mediana de duración de 5 semanas (rango 2- 24 semanas). La trombopenia grado 3-4 fue observada en 83% de los pacientes con una mediana de duración de 12.5 semanas (rango 4- 56). Pese a estas tasas de toxicidad, ningún paciente precisó la reinfusión de las células hematopoyéticas previamente recolectadas. Dieciséis SAEs fueron comunicados tras consolidación, entre los que cabe señalar 5 por infecciones sin neutropenia y 7 por segundas neoplasias, 6 ocurridas tras esta primera línea de tratamiento y 1 tras haber recibido ya otro tratamiento por recidiva de la enfermedad.

Una descripción más detallada de estas neoplasias se resume en la **Tabla 16**.

Tabla 16. Descripción de las segundas neoplasias encontradas durante el estudio

| Caso | Edad | Hallazgos moleculares desde dx al dx | Tiempo desde dx (años) | RIT | Tiempo lbritumomab (años) | Nº líneas previas | Segundas neoplasias | Hallazgos genéticos 2ª neoplasia |
|------|------|--------------------------------------|------------------------|-----|---------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------------------|
| 102 | 67 | BCL1, IgH | 1.6 | Sí | 0.81 | 1 | Carcinoma de vejiga | |
| 301 | 53 | BCL1, IgH | 1.99 | Sí | 1.25 | 1 | Adenocarcinoma de recto | |
| 402 | 47 | BCL1 | 1.08 | Sí | 0.40 | 1 | SMD/LAM-6 | t(16;16) |
| 905 | 65 | BCL1 | 2.06 | Sí | 1.19 | 1 | Cáncer endometrial | |
| 1101 | 63 | ---- | 3.67 | Sí | 3.12 | 1 | SMD | Cariotipo complejo* |
| 1302 | 69 | IgH | 2.97 | Sí | 2.17 | 1 | SMD | Cariotipo complejo** |
| 1303 | 59 | BCL1, IgH | 3.56 | Sí | 2.79 | 3 (incluyendo TASPE) | SMD | No metafases (fibrosis medular) |

BCL1= FISH para reordenamiento Bcl-1/IgH
 IgH= PCR para reordenamiento FR2 y/o FR3
 (*): Cariotipo por bandas G no disponible. FISH: 46% del 5q31, 20% tris 8, 36% del 20q12, 40% del 5q33-34 CDF1R, 22% del 7q31
 (**): Cariotipo por bandas G: 46 XY, r(7) [8]; 47 XY, r(7), +r(7)[8]; 48 XY, r(7), +r(7), +del(7q) [4]

La incidencia cruda de SMD/LAM y tumores sólidos fue del 10% cada una. La incidencia acumulada (IA) para SMD/LAM a 2 y 4 años fue del 4 y 17%, respectivamente. Para tumores sólidos, la incidencia acumulada a 2 años fue del 13%. Con una mediana de seguimiento de 3.9 años para los pacientes vivos, ningún caso nuevo después de los 2 años ha sido reportado.

En total, de 6 (20%) muertes ocurridas durante el estudio 3 casos han sido por segundas neoplasias (SMD, carcinoma de vejiga y carcinoma de recto). De estos tres casos dos acontecieron sin evidencia de recidiva del linfoma. Las otras 3 muertes fueron debidas a un inesperado suicidio (el paciente no presentaba patología psiquiátrica conocida), un shock séptico y un caso de muerte por progresión de la enfermedad.

e) Discusión

Con este estudio se pretendían optimizar los resultados obtenidos por el MD Anderson Cancer Center (MDACC) con su esquema intensivo R-HyperCVAD alternando con R-MtxAraC (27) sin utilizar consolidación con TASPE. Con este esquema se alcanzaban unas tasas de RC del 87% y, en la actualización a 8 años (29), se describía una mediana SLF de 4.5 años y de SG no alcanzada a 8 años (56%) sin alcanzar meseta en ninguna de las curvas. En nuestro estudio, la tasa de RC tras inducción fue del 77%, discretamente inferior a la previamente comunicada aunque mayoritariamente por salidas del estudio debidas a toxicidad ya que sólo un paciente progresó en esta fase del tratamiento. La incorporación de la consolidación con Y⁹⁰ Ibritumomab tampoco consiguió mejorar los datos previamente publicados por el MDACC respecto a SLF que fue de 2.6 años ni SG (del 81% a 4 años), también sin meseta. Al analizar las posibles causas que hubieran podido provocar la no reproductibilidad de los datos del MDACC nos encontramos con una “feasibility” inferior a la publicada previamente, 70% en el propio MDACC, 75% en el grupo italiano (57) y 60% en nuestro estudio. La principal causa de discontinuación en nuestro estudio fue la toxicidad (83% de los casos). De hecho, pese a uso sistemático de Pegfilgastrim y una amplia experiencia en la administración de HyperCVAD por los centros participantes, encontramos una toxicidad hematológica grado 3-4 en inducción muy elevada, especialmente en los ciclos pares donde es prácticamente universal (superior al 90%). Pese a ello, la tasa de mortalidad debida a infección fue del 3.3%, no superior a la previamente comunicada con este tratamiento. Pese a la gran mejora de los resultados de supervivencia en el LCM tras la incorporación de las dosis altas de AraC al tratamiento de inducción (29, 30, 38) como ya he comentado en varias ocasiones, las curvas de supervivencia siguen sin meseta, de

ahí que quisiéramos testar el beneficio de la consolidación con Y⁹⁰ Ibritumomab Tiuxetan. Del total de pacientes incluidos, sólo un 60% pudieron recibirla, dato similar (64%) al comunicado por Beaven et al (65) en un estudio en pacientes diagnosticados de LDCGB o LCM donde tras un régimen intensivo de quimioterapia se administraba I¹³¹-tositumomab como consolidación. En nuestro estudio, tras la administración de Y⁹⁰ Ibritumomab Tiuxetan encontramos toxicidad hematológica grado 4, principalmente trombopenia prolongada, que aunque no se tradujo en ningún evento clínico relevante impidió la escalada de dosis inicialmente planteada de Y⁹⁰ Ibritumomab (de 0.3 mCi/kg a 0.4 mCi/kg). También post-consolidación, aunque más tardíamente encontramos una toxicidad inesperada, las segundas neoplasias, que fueron las responsables de la mitad de las muertes ocurridas en el estudio y por tanto, influyeron negativamente en los resultados de supervivencia. En nuestro estudio 3 pacientes (10%) desarrollaron SMD/LAM y otros 3 (10%) un tumor sólido. Hace ya casi 15 años el grupo del MDACC planteó la posibilidad de que los pacientes con LCM tuvieran una incidencia aumentada de segundas neoplasias que, sin embargo no ha vuelto a mencionarse ni por ellos ni por otros autores (66). En el estudio con R-MaxiCHOP/R-DHAP + auto-TPH del grupo nórdico (30) se comunica una incidencia de segundas neoplasias del 0.6% en su actualización con una mediana de seguimiento de 6.5 años, en la actualización de Romaguera a los 8 años empleando R-HyperCVAD/R-MtxARAC es del 5% (29) y en el más recientemente publicado utilizando R-CHOP/R-DHAP + auto-TPH no se comunica (38). La posible relación de la RIT con el desarrollo de segundas neoplasias es un tema en estudio desde su desarrollo que no ha sido demostrado ni dentro de ensayos clínicos (67-69) ni en los registros analizados (70, 71) hasta el momento puesto que las tasas reportadas no han sido superiores a los controles históricos. En la **Tabla 10** se

muestra un resumen de los principales estudio encontrados y las tasas de segundas neoplasias que reportan.

Tabla 10. Resumen de los principales estudios con RIT y la tasa de segundas neoplasias reportadas.

| Estudio | Guidetti Cancer 2011 (70) | Zinzani Ann Oncol 2011 (67) | Smith J Clin Oncol 2012 (69) | Morschhauser J Clin Oncol 2008 (68) | Czuczman J Clin Oncol 2007 (71) |
|--------------------------------|---|-----------------------------------|------------------------------------|---|---------------------------------------|
| N | 53 | 55 | 50 | 205 | 746 |
| Dosis | 1.2mCi/kg (TASPE) | 0.3-0.4mCi/kg (según plaq) | 0.3-0.4mCi/kg (según plaq) | 0.3-0.4mCi/kg (según plaq) | 0.3-0.4mCi/kg (según plaq) |
| Tipo LNH | Cualquiera | Folicular no tratado | LCM no tratado | Folicular no tratado | Cualquiera |
| Esquema | TASPE | FMR –RIT | R-CHOP-RIT | R-CHOP-RIT | Variados |
| Mediana seguimiento | 49 meses | 21 meses | 72 meses | 42 meses | 53 meses |
| SMD/LAM | 7.5 % | 0% | 2% | 0.5% | 2.5% |
| Tumores sólidos | ¿¿?? | | 2% | | |
| Riesgo | 8.3% a 5 años (similar a control histórico) | | | | 2.5% a 5 años |
| Factores de riesgo | | | | | Análogos purinas |

Revisamos en nuestra muestra si los pacientes que desarrollaron SMD/LAM eran aquellos con cariotipos complejos al diagnóstico o con alteraciones genéticas adicionales a la translocación Bcl-1, pero no se observaron coincidencias.

Dada el pequeño tamaño de nuestro estudio (N=30 y de ellos sólo 18 reciben la RIT) es difícil establecer conclusiones sobre la causa de las segundas neoplasias, aunque, en ausencia de nuevos estudios debemos no recomendar esta combinación de tratamiento y consolidación por el momento. Hasta nuestro conocimiento sólo existe otro estudio con quimioterapia intensiva consolidada con RIT, en este caso ¹³¹I-

Tositumomab, no habiendo reportado en sus resultados preliminares casos de segundas neoplasias (96), aunque su mediana de seguimiento es de sólo 17 meses.

Como conclusiones:

- El esquema R- HyperCVAD/ R- MTX- AraC consigue una alta tasa de RCs en el LCM como ya ha sido publicado por otros autores.
- Su consolidación con ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan es poco factible por la alta toxicidad generada durante la inducción.
- En los pacientes de nuestro estudio en los que se consigue administrar la consolidación se ha observado un importante número de neoplasias secundarias, por lo que queda cuestionada por el momento su utilización.

f) Publicaciones

Los resultados preliminares del estudio fueron objeto de una presentación oral durante la L reunión nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia que tuvo lugar en Murcia: Arranz R, García-Noblejas A, Grande C et al. Resultados preliminares con Rituximab HyperCVAD/Mtx AraC y consolidación con Y90 Ibritimomab tiuxetan en pacientes con Linfoma de Células del Manto. Estudio en fase II GELTAMO LCM 04-02. Haematológica, Vol 93. Extraordinario nº2, octubre 2008: 32 (CO-76).

Una vez que los 30 pacientes habían completado todo el tratamiento previsto y tenían una mediana de 24 meses de seguimiento, se comunicó una actualización de estos resultados en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología de 2009, durante la sesión de pósters de Linfomas (Blood, ASH Annual Meeting Abstracts, Nov 2009; 114: 1703).

Finalmente, tras el seguimiento extendido llevado a cabo por el promotor (GELTAMO), se reanalizaron los resultados que fueron publicados en la revista Hematológica y que se adjuntan a continuación. (Haematologica. 2013 Oct;98(10):1563-70).

First-line treatment with rituximab-hyperCVAD alternating with rituximab-methotrexate-cytarabine and followed by consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab-tiuxetan in patients with mantle cell lymphoma. Results of a multicenter, phase 2 pilot trial from the GELTAMO group

Reyes Arranz,¹ Ana García-Noblejas,¹ Carlos Grande,² Jimena Cannata-Ortiz,¹ José J. Sánchez,² José-Antonio García-Marco,³ Concepción Aláez,⁴ Javier Pérez-Calvo,⁴ Pilar Martínez-Sánchez,² Blanca Sánchez-González,¹ Miguel-Angel Canales,⁵ Eulogio Conde,⁶ Alejandro Martín,¹⁰ Eva Arranz,¹ María-José Terol,¹¹ Antonio Salar,⁷ and Dolores Caballero¹⁰

¹Hospital Universitario La Princesa, Madrid; ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ³Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia; ⁴Hospital Universitario Puerta Hierro, Madrid; ⁵Clínica Moncloa, Madrid; ⁶Clínica Universitaria de Navarra, Navarra; ⁷Hospital del Mar, Barcelona; ⁸Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Madrid; ¹⁰Hospital Universitario Clínico de Salamanca, Salamanca; ¹¹Hospital Universitario Clínico de Valencia, Valencia, Spain

ABSTRACT

The prognosis for fit patients with mantle cell lymphoma has improved with intensive strategies. Currently, the role of maintenance/consolidation approaches is being tested as relapses continue to appear. In this trial we evaluated the feasibility, safety and efficacy of rituximab-hyperCVAD alternating with rituximab-methotrexate-cytarabine followed by consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan. Patients received six cycles followed by a single dose of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan. Thirty patients were enrolled; their median age was 59 years. Twenty-four patients finished the induction treatment, 23 achieved complete remission (77%, 95% confidence interval 60-93) and one patient had progressive disease (3%). Eighteen patients (60%), all in complete remission, received consolidation therapy. In the intent-to-treat population, failure-free, progression-free and overall survival rates at 4 years were 40% (95% confidence interval 20.4-59.6), 52% (95% confidence interval 32.4-71.6) and 81% (95% confidence interval 67.28-94.72), respectively. For patients who received consolidation, failure-free and overall survival rates were 55% (95% confidence interval 31.48-78.52) and 87% (95% confidence interval 70-100), respectively. Hematologic toxicity was significant during induction and responsible for one death (3.3%). After consolidation, grade 3-4 neutropenia and thrombocytopenia were observed in 72% and 83% of patients, with a median duration of 5 and 12 weeks, respectively. Six (20%) patients died, three due to secondary malignancies (myelodysplastic syndrome and bladder and rectum carcinomas). In conclusion, in our experience, rituximab-hyperCVAD alternating with rituximab-methotrexate-cytarabine and followed by consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan was efficacious although less feasible than expected. The unacceptable toxicity observed, especially secondary malignancies, advise against the use of this strategy. *Trial registration: clinical.gov identifier: NCT2005-004400-37*

Introduction

The treatment of mantle cell lymphoma (MCL) is a clinical challenge. The overall survival of patients has improved over recent years, but the median survival still remains poor, being around 5 years in the majority of patients.¹ With the standard rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) regimen, complete remission rates are lower than 50% and the median failure-free survival is short, ranging from 16 months to 2 years.^{2,3}

The outcome has improved most for young, fit patients with the use of intensive first-line strategies, particularly those containing high-dose Ara-C (HDAC) followed or not

by autologous stem cell transplantation (ASCT).^{4,5} With intensive treatment, complete remission rates rise to 80-100% and median failure-free survivals of up to 5 years have been reported.^{6,7} In spite of this improvement, the updated long-term results obtained with these approaches have shown a continuous pattern of relapse.^{8,9} After relapse, the outcome becomes dismal for most patients, who frequently require sequential treatments until death.

Maintenance and consolidation strategies in MCL are a matter of active study in order to achieve longer lasting responses. In fact, the European Mantle Cell Lymphoma Network recently demonstrated a significant improvement in progression-free survival and overall survival when maintenance

©2013 Ferrata Storti Foundation. This is an open-access paper. doi:10.3324/haematol.2013.088377

We dedicate this paper to the memory of our dear colleague Javier Pérez-Calvo who passed away last year.

The online version of this article has a Supplementary Appendix.

Manuscript received on March 22, 2013. Manuscript accepted on May 30, 2013.

Correspondence: rarranz@telefonica.net

nance rituximab therapy is used after R-CHOP although no benefit could be documented for patients treated with rituximab-fludarabine-cyclophosphamide.¹³

Radiolimmunotherapy with an anti-CD20 antibody conjugated to a β -emitting radioisotope is a treatment with demonstrated efficacy in follicular lymphoma.^{14,15} Efficacy data for radiolimmunotherapy in MCL are more limited although it has efficacy as monotherapy in relapsed or refractory disease.¹⁶ In fact, its efficacy appears to be heterogeneous since good results were reported when it was used as consolidation after standard therapy^{10,20} whereas the Nordic Group found no benefit from introducing radiolimmunotherapy into the conditioning regimen in their MCL3 trial compared to their previous MCL2 trial.²¹ To our knowledge, only one other preliminary communication on radiolimmunotherapy as consolidation after intensive treatment has been reported so far.²²

Here we report the results of a prospective, multicenter, pilot phase 2 study, conducted by the *Grupo Español de Linfomas y Transplante Autólogo de Médula Ósea* (GELTAMO) in patients with untreated MCL, who received induction therapy with rituximab (R)-hyperCVAD / R-methotrexate-AraC (R-MA) followed by consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab tixetan.

Methods

The study was performed in 12 Spanish institutions. It was approved by local and central committees and registered at the Clinical Trials Gov web-site (NCT00505232). More detailed information is provided in the *Online Supplementary Material*.

Patients and assessments

Patients between 18 and 70 years old and diagnosed with MCL²³ were eligible. Cyclin D1 or t(11;14) (q13;q32) translocation positivity was required for the diagnosis. Inclusion and exclusion criteria, pre-treatment evaluations and work-up studies are described in detail in the *Online Supplementary Material*.

Complete disease evaluation was carried out before treatment, after the 4th cycle and at the end of the induction treatment. After consolidation, disease was evaluated every 4 months until the 2nd year and every 6 months thereafter.

Treatment

Induction phase

Patients received R-hyperCVAD therapy alternating with R-MA every 21 days.²⁴ Dose adjustments were considered for patients older than 60 years, those with creatinine values >1.5 mg/dL or after development of febrile neutropenia, hematologic toxicity (platelet count <100x10⁹/L or granulocyte count <1x10⁹/L on day 21 of each cycle) or non-hematologic grade 3 toxicity at any moment. Treatment was discontinued if patients did not reach hematologic recovery 5 weeks after chemotherapy, had less than a partial response after four cycles or developed grade 4 non-hematologic toxicity. The number of induction cycles was fixed at six.

Support therapy with pegylated-filgrastim and *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis were required by protocol. Peripheral blood stem cell collection as back-up was mandatory in the first six patients and recommended for the remaining patients.

Consolidation phase

Consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab tixetan was scheduled 12 weeks after the 6th cycle. The drug was kindly provided by Bayer-Schering and administered following the manufacturer's written

instructions. Although a dose escalation to 0.4 mCi/kg was allowed for, the dose for ⁹⁰Y-ibritumomab tixetan was fixed at 0.3 mCi/kg.

Study endpoints and definition of study variables

The main objective was to evaluate the feasibility, safety and efficacy of the whole treatment. Clinical efficacy was evaluated in terms of response and survival. The toxicities were evaluated according to the National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria (CTCAE v3.0).

Response criteria were assessed according to The International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma.²⁵ Patients without response assessment were considered non-responders.

Failure-free survival was defined as the time from the date of study entry until date of recurrence, progression, death from any cause or any toxic event that prohibited treatment. Responding patients who did not complete the whole treatment were censored at the moment this deviation occurred. Progression-free survival was defined as the time from inclusion into the trial until progression, recurrence or death as a result of lymphoma. Overall survival was defined as the interval between the date of study entry until death from any cause.

Variables were calculated in the intent-to-treat population, defined as patients who had received at least one cycle of treatment. For the analysis of survival and serious adverse events, all patients were followed until the closure of the study regardless of treatment discontinuation.

Statistical analysis

The statistical methods are described in the *Online Supplementary Material*.^{26,28}

Results

Patients' characteristics

Between February 2006 and July 2008, 38 patients with untreated MCL from 12 institutions were registered for this study. Eight patients were not enrolled in the study because of: positive serology for hepatitis B virus (2 patients), central nervous system involvement (1 patient), old age (1 patient), localized disease (1 patient), patient's refusal (1 patient), protocol deviation (1 patient) and urgency for treatment (1 patient). Therefore, 30 patients were evaluable for results.

The patients' characteristics are described in Table 1. The median age of the group was 59 years (range, 41-70 years). Blastic MCL variant was diagnosed in 21% of the cases. Most patients had advanced disease (97%), with documented bone marrow involvement (93%) and 40% were in the intermediate/high risk group of the Mantle International Prognostic Index (MIPI) classifications.²⁷ The results of cytogenetic studies on bone marrow/peripheral blood samples to detect t(11;14)(q13;q32) and other cytogenetic abnormalities (del 13q14, +12, del 17p, del 11q22.3) are also shown in Table 1.

Treatment outcome

Response to induction therapy

Twenty-eight (93.3%) out of the 30 patients were evaluable for response after the 4th cycle and 24 (80%) after the 6th. After the 4th cycle, 19 patients achieved complete remission or unconfirmed complete remission (68%, 95% CI: 67%-69%) and nine had partial responses (32%, 95% CI: 31%-33%). Response at the 4th cycle could not be

assessed in two patients because of grade 4 infection in one and an unexpected suicide in another patient without a previously known psychiatric disorder. Four additional patients discontinued treatment between the 4th and 6th cycles due to grade 4 and grade 5 bacterial infections (1 patient each), pulmonary aspergillosis (1 patient) and grade 4 neurological toxicity (1 patient).

At the end of induction treatment 23 patients (77%; 95% CI: 60%-93%) achieved complete remission/unconfirmed complete remission and one patient had progressive disease (3%).

Consolidation therapy

The dose of ⁹⁰Y-ibritumomab tuxetan was maintained at 0.3 mCi/kg. Five out of the first six patients treated had lower peripheral blood counts than those required for full dose at 12 weeks after completion of induction therapy.

Eighteen patients (60%), all in complete remission/unconfirmed complete remission, received consolidation treatment. Treatment failed in six patients, because of grade 4 infection (1 patient), patient's decision (1 patient), delayed recovery of peripheral blood counts (2 patients), protocol deviation (1 patient) and progressive disease (1 patient). The study throughput is shown in Figure 1.

Table 1. Characteristics of the patients and cytogenetic findings at diagnosis

| | |
|---|-------------|
| Age, years (range) | 59 (41-71) |
| Male gender | 23 (77%) |
| ECOG 0-1 | 28 (93%) |
| Blastic histology | 6 (21%) |
| Ann Arbor IV | 29 (97%) |
| Bone marrow involvement | 28 (93%) |
| Spleen involvement | 17 (57%) |
| Gastrointestinal infiltration | 19 (63%) |
| Lactate dehydrogenase (> upper limit of normal) | 9 (30%) |
| $\beta 2$ microglobulin (> upper limit of normal) | 18 (62%) |
| MIP1 | |
| Low risk | 18 (60%) |
| Intermediate risk | 10 (33%) |
| High risk | 2 (7%) |
| Cytogenetic findings | 22 patients |
| Bcl 1 alone | 68% (15) |
| Bcl 1 + p53 mutated | 9% (2) |
| Bcl 1 + p53 mutated + del 13q | 4.5% (1) |
| Bcl 1 + p53 mutated + del ATM | 4.5% (1) |
| p53 mutated + del ATM | 4.5% (1) |
| Negative | 9% (2) |

Table 2. Hematologic toxicity during the induction treatment.

| Hematological toxicity | All grades | | Grades 3-4 | |
|------------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------|
| | R-hyperCVAD (88) n (%) | R-MA (82) n (%) | R-hyperCVAD (88) n (%) | R-MA (82) n (%) |
| Anemia | 73 (83%) | 81 (99%) | 23 (26%) | 41 (50%) |
| Leukopenia | 57 (65%) | 82 (100%) | 43 (49%) | 80 (98%) |
| Neutropenia | 54 (61%) | 81 (99%) | 42 (48%) | 74 (90%) |
| Thrombocytopenia | 44 (50%) | 81 (99%) | 30 (34%) | 79 (96%) |

Failure-free survival, progression-free survival and overall survival

The median follow-up for survivors was 3.9 years (range, 0.45 - 5.4 years). Two- and 4-year failure-free survival rates were 57% (95% CI: 37.4%-76.6%) and 40% (95% CI: 20.4%-59.6%) respectively. The progression-free survival rates at 2 and at 4 years were 72% (95% CI: 54.36% - 89.64%) and 52% (95% CI: 32.4% - 71.6%), respectively. The median progression-free survival was 4.9 years (range, 2.7 to 7.1 years). The overall survival rates at 2 and 4 years were 89% (95% CI: 79.2% - 98.8%) and 81% (95% CI: 67.28% - 94.72%) (Figures 2A-2C).

In the group of 18 patients who received the whole treatment, failure-free survival rates at 2 and at 4 years were 78% (95% CI: 58.4% - 97.6%) and 55% (95% CI: 31.48% - 78.52), respectively. Overall survival rates at 2 and at 4 years were 93.8% (95% CI: 82% - 100%) and 87% (95% CI: 70% - 100%), respectively.

High-dose cytarabine (HDAC) has proven to have an outstanding effect on outcome; we, therefore, studied the survival variables according to a cut-off age of 60 years, when significant Ara-C dose adjustments are made. The 4-year failure-free survival rate for older patients was 30% (95% CI: 4.5% - 55.5%) versus 50% (95% CI: 22.5% - 77.4%) for the younger ones ($P=0.57$). The 4-year overall survival rate was not affected by age. In fact, the overall survival rate of older patients was 92% (95% CI: 78% - 100%) versus 73% (95% CI: 51.4% - 94.5%) for those younger than 60 years. Other characteristics were similarly distributed between the groups.

The failure-free survival of patients in low or intermediate-high MIP1 risk groups was significantly different ($P=0.003$). The median failure-free survival for low risk patients was 4.8 years (95% CI: 2.7 - 6.9) versus 1.4 years

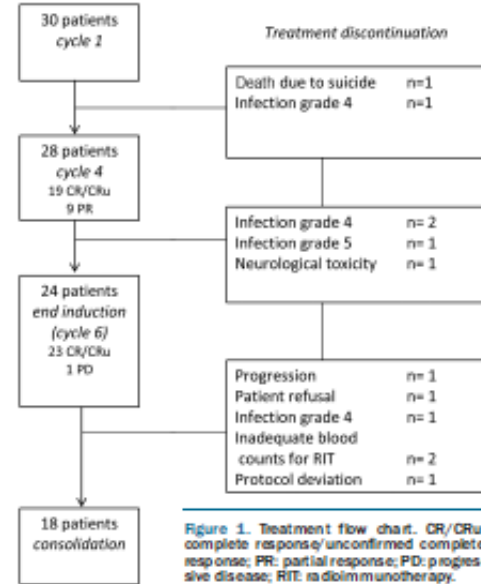


Figure 1. Treatment flow chart. CR/CRu: complete response/unconfirmed complete response; PR: partial response; PD: progressive disease; RIT: radioimmunotherapy.

(95% CI: 0.15- 3.2) for the intermediate-high risk group. Overall survival was also significantly different ($P=0.003$), being 93% (95% CI: 81.24% - 100%) for the low-risk group versus 31% (95% CI: 0% - 76%) for the intermediate-high risk group (Figures 3A, 3B). No other patients'

characteristics had an impact on survival.

Six (20%) out of 30 patients died during the study. Causes of death were unexpected suicide (1 patient), infection (1 patient due to septic shock), relapsed disease (1 patient) and secondary malignancies in three patients (myelodysplastic syndrome, bladder carcinoma and rectal carcinoma). Two of these patients died without evidence of lymphoma.

Toxicity

Six out of 30 patients (20%) did not complete their intended number of cycles during induction treatment because of toxicity (5 patients) and suicide (1 patient).

One hundred and seventy cycles were administered during this phase. Adverse and serious adverse events are reported in Tables 2 and 3. The principal toxicity was hematologic, which was significantly greater during R-MA cycles; indeed, more than 90% of the cycles were associated with grade 3-4 neutropenia and thrombocytopenia, and 50% with grade 3-4 anemia ($P<0.0001$). Neutropenic fever and infection accounted for 56 out of 69 serious adverse events (81%) reported during this phase and were again significantly higher in R-MA cycles (49% versus 18%; $P<0.05$). There was one toxic death due to

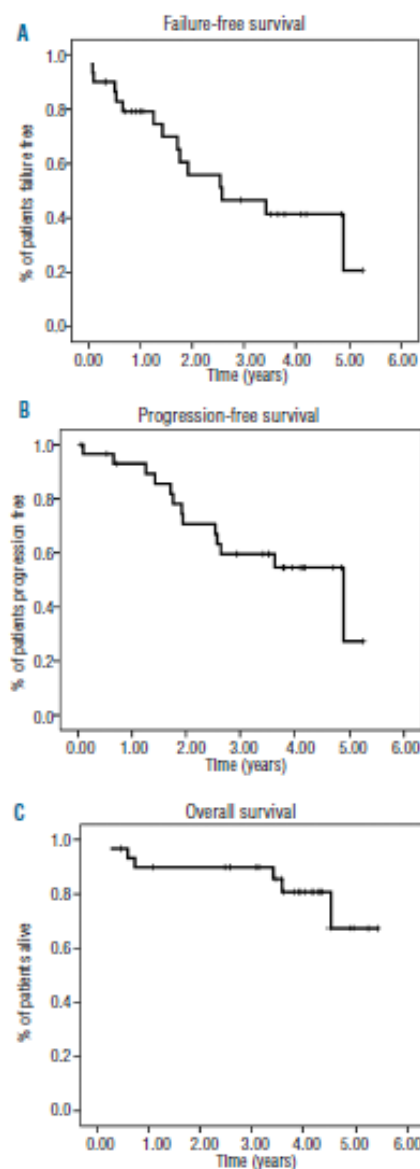


Figure 2. (A) Failure-free survival, (B) progression-free survival and (C) overall survival of the 30 patients by intent-to-treat analysis.

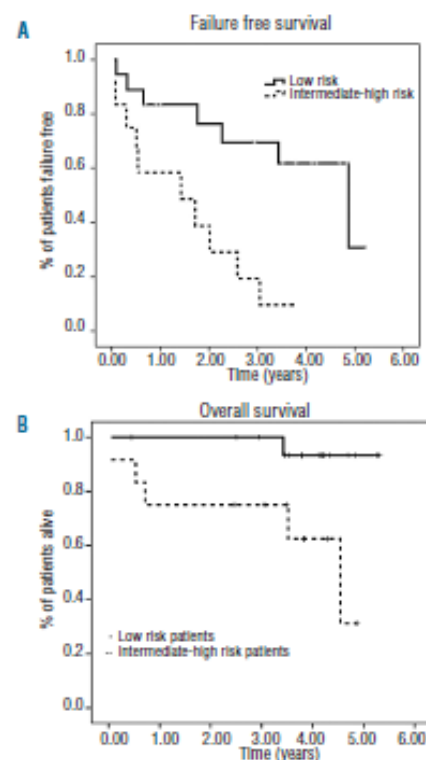


Figure 3. (A) Failure-free survival and (B) overall survival by MIP1: low risk versus intermediate-high risks.

analysts in two cases with MDS revealed complex karyotypes, with abnormalities of chromosomes 5 and 7. For solid tumors, the 2-year cumulative incidence was 13%. No further solid tumor was diagnosed later on, with a median follow up for the survivors of 3.9 years.

Secondary malignancies (7 events) and infection with normal neutrophils (5 events) accounted for the total of 16 serious adverse events communicated after consolidation treatment. Six of these neoplasms were reported after the first-line treatment and one occurred after the patient's subsequent exposure to other treatments for relapsed disease. A detailed description of these malignancies is given in Table 4. The crude incidences of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML) and solid tumors were 10% each. The 2 and 4-year cumulative incidences were 4% and 17%, respectively. Cytogenetic

The use of intensive treatment approaches in young, fit patients with MCL has significantly improved their outcome. The best strategy remains uncertain so far, although the more extended practice includes performance of ASCT as consolidation of first response. Our trial considered the up-front intensive regimen hyperCVAD alternating with methotrexate-AraC, both in association with rituximab, developed by the MD Anderson Cancer Center (MDACC), given the reported good response rates and their prolonged duration. Of note, updated MDACC

| Non hematologic toxicity | All grades 170 cycles n. (%) | Grades 3-4 | | Serious adverse events | |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|
| | | R- hyperCVAD (88) n. (%) | R-MA (82) n. (%) | R- hyperCVAD (88) n. (%) | R-MA (82) n. (%) |
| Neutropenic fever | 77 (45%) | 7 (8%) | 15 (18%) | 6 (7%) | 14 (17%) |
| Infection | 78 (46%) | 26 (29%) | 24 (29%) | 10 (11%) | 26 (32%) |
| Bleeding | 26 (15%) | | 2 (2%) | | 2 (2%) |
| Nausea/vomiting | 32 (19%) | 2 (2%) | 2 (2%) | | |
| Diarrhea | 18 (11%) | 1 (1%) | 2 (2%) | 1 (1%) | |
| Mucositis | 23 (14%) | 1 (1%) | 1 (1%) | 1 (1%) | |
| Liver (transaminitis) | 18 (11%) | 1 (1%) | | | |
| Renal disorder | 11 (6%) | | | | |
| Cardiac | 9 (5%) | 1 (1%) | 1 (1%) | | 1 (1%) |
| Pulmonary/pleural | 8 (5%) | 1 (1%) | 2 (2%) | | 1 (1%) |
| Deep vein thrombosis | 2 (1%) | | 2 (2%) | | 2 (2%) |
| CNS-cerebellum | 1 (0.5%) | | 1 (1%) | | 1 (1%) |
| Stroke | 1 (0.5%) | 1 (1%) | | 1 (1%) | |
| Personality disorder | 1 (0.5%) | 1 (1%) | | 1 (1%) | |
| Allergic reaction | 2 (1%) | 1 (1%) | 1 (1%) | 1 (1%) | 1 (1%) |
| Pain | 13 (8%) | 3 (3%) | 3 (3%) | | |

| UPN | Age | Molecular findings at diagnosis | Years from diagnosis | Years from the end of treatment | Previous lines | Secondary malignancy | Genetics of second malignancy |
|------|-----|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| 102 | 67 | BCL1 | 1.6 | 0.81 | 1 | Bladder carcinoma | |
| 301 | 53 | BCL1 | 1.99 | 1.25 | 1 | Rectal adenocarcinoma | |
| 402 | 47 | BCL1 | 1.08 | 0.40 | 1 | MDS/AML-6 | t(16;16) |
| 905 | 65 | BCL1 | 2.06 | 1.19 | 1 | Endometrial cancer | |
| 1101 | 63 | NA | 3.67 | 3.12 | 1 | MDS | Complex karyotype* |
| 1302 | 69 | IgH | 2.97 | 2.17 | 1 | MDS | Complex karyotype** |
| 1303 | 59 | BCL1 | 3.56 | 2.79 | 3 (including ASCT) | MDS | No metaphases due to marrow fibrosis |

1567

results showed a progression-free survival of 43% and an overall survival of 56%, quite similar to those reported by the Nordic Group using consolidation with ASCT, with progression-free and overall survival rates of 43% and 58%, respectively.

In this study, treatment with R-hyperCVAD alternating with R-MA (3 cycles of each) followed by consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab-*ixetate* produced poorer results than expected. Toxicity was unacceptably high and the complete remission rate, median failure-free survival and progression-free survival were 77%, 2.6 years and 4.9 years, respectively, without a plateau.

In our hands, the feasibility of R-hyperCVAD alternating with R-MA was less than previously reported.³⁷ At the MDACC, 70% of the patients received eight cycles. In a multicenter setting, the *Gruppo Italiano Studio Linfomi* administered six cycles to 75% of their patients without mandatory growth factor support. In our study, safety withdrawal events accounted for 83% of the discontinuations throughout the induction phase. Hematologic toxicity was high, particularly in the R-MA cycles, during which grade 3-4 neutropenia and thrombocytopenia were practically universal. Accordingly, febrile neutropenia and infections were observed in 17% and 32% respectively, which are significantly higher rates than those for the toxic events detected in the R-hyperCVAD cycles (7% and 11%, respectively). The toxicity detected in the R-MA cycles was higher than previously reported for the same schedule of treatment³⁷ and significantly higher than that reported for other intensive strategies.^{42a} Probably, the concomitant administration of methotrexate with HDAC in the R-MA cycles increases hematologic toxicity and impairs renal clearance. In spite of the hematologic toxicity, the mortality rate due to infection was 3.3%, which is similar or even inferior to that reported previously for this treatment.

HDAC seems crucial for improving remission rates and failure-free survival in MCL, as was recently reported by the Mantle Cell Lymphoma Network. In their trial,²⁸ the introduction of HDAC within the R-CHOP treatment significantly improved patients' outcome compared with that of patients treated only with R-CHOP and followed by consolidation with ASCT. With this information, it would be desirable to clarify the best dose and schedule of this agent. In this study, the total dose of HDAC planned to be administered was 36 g/m², similar to that used by the Nordic Group in the MCL² trial⁴ and higher than the doses of 14 g/m² to 16 g/m² used in other treatment regimens^{18,20} for which compliance rates of up to 89% were reported with a similar median failure-free survival of around 4.5 years.

Even using intensive approaches to treat MCL, a continuous pattern of relapse has been documented.^{11,12} Currently, consolidation and/or maintenance approaches are a matter of active clinical research in order to improve the duration of the response achieved. In this study, consolidation with a single dose of ⁹⁰Y-ibritumomab-*ixetate* was planned and administered to 60% of the patients. This finding is concordant with the results recently communicated by Beaven *et al.*, who used consolidation with ¹¹¹I-tositumomab after an intensive induction regimen²² in patients with MCL and diffuse large B-cell lymphoma, and significantly lower than that described when radioimmunotherapy was administered after a non-intensive regimen such as R-CHOP.³⁸ To our knowledge, there are no other published reports on

radioimmunotherapy used as consolidation after first-line treatment in patients with MCL.

In this pilot study, consolidation with radioimmunotherapy after intensive treatment did not increase the complete remission rate, failure-free survival or progression-free survival when compared with those in other studies. The 4-year failure-free survival of 55% in our study, which is inferior to that observed by other authors,^{43,44} might have been a consequence of the lesser feasibility of the treatment and the higher related mortality. The high incidence of secondary malignancies observed in patients who received consolidation with radioimmunotherapy is a major concern: in our series three patients (10%) developed MDS/AML and three (10%) developed solid tumors at a median time of 1.22 years (range, 0.4-3.12 years) after radioimmunotherapy.

With regards to the solid tumors, the observed crude and cumulative incidences were 10% and 12.7%, respectively. An unusually increased incidence of second malignancies was suggested for 156 patients with MCL treated with R-hyperCVAD/R-MA, 37% of whom were also transplanted and 32% treated with total body irradiation.²⁹ With a median follow up of 2 years, the crude incidence of invasive neoplasms was 4.5% soon after the treatment. However, this observation was not confirmed by the same authors in more recent reports, neither has it been mentioned by others using the same induction treatment.³⁷ Geisler *et al.* report a crude incidence of 3% with a median follow up of more than 6 years although they did not consider the malignancies to be treatment-related. With ¹¹¹I-tositumomab, Benner *et al.* reported a crude incidence of less than 5% of solid tumors in MCL patients with relapsed and refractory disease previously treated with a median of three chemotherapy lines.

More information about the risk of MDS/AML is available. The incidence in our study was higher than that found by other authors using intensive approaches with or without ASCT but without radioimmunotherapy, ranging from 0% to 5%. Romaguera *et al.* reported a crude incidence of 4% with a median follow-up of 3.3 years,⁶ data that remained practically unchanged (5%) in the updated results, with a follow-up of 8 years.¹⁷ The Nordic Group reported an incidence of 0.6% in the updated results of the MCL2 trial, with a median follow up of 6.5 years.⁴ Interestingly, the same group in their MCL3 trial, which added ⁹⁰Y-ibritumomab-*ixetate* to the BEAM (BCNU, etoposide, Ara-C, melphalan) conditioning regimen, did not report an increased incidence of MDS/AML with a median of follow-up of 3.2 years.²¹ Other authors, using intensive regimens and including ASCT as consolidation, did not mention any secondary malignancies in patients followed for a similar period of time.⁶

The reported crude incidence of MDS/AML in patients treated with radioimmunotherapy after R-CHOP or fludarabine-mitoxantrone-rituximab in first-line treatment for MCL and follicular lymphoma was 0%-0.5%.^{39,40} More accurate data on this complication come from compassionate-use studies in patients exposed to a median of two to three lines of treatment.^{20,21} The 2- and 5-year cumulative incidences ranged from 1.7% to 6.3%, respectively. Our figures were 4% and 15%, higher than those reported by Guidetti *et al.* in previously treated patients who were autografted after conditioning with myeloablative doses of radioimmunotherapy.³⁴

The cytogenetic findings in the cases of MDS diag-

nosed were those commonly associated with prior exposure to cytotoxic drugs and radiation therapy. Complex karyotypes involving chromosomes 5 and 7 are genetic events associated with these therapies.²² None of the patients with MDS/AML had additional genetic abnormalities besides the Bcl-1 translocation, such as p53, ATM or 13q deletions, detected in 23% of our patients at diagnosis.

To our knowledge, an unacceptable increase in the incidence of either secondary MDS/AML or solid tumors has not been described despite the widespread use of hyperCVAD/MA, which requires the use of stem cell factors in order to decrease toxicity and maintain an adequate dose intensity. The toxicity found in our study could be due to the high cumulative dose of cyclophosphamide followed by systemic radiation, as is radioimmunotherapy, which may entail a second oncogenic event on previously

sensitized cells.

In summary, R-hyperCVAD/R-MA followed by consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab tuxetan is effective although less feasible than expected. The substantial toxicity observed advises against the use of this strategy. The number of new drugs available for MCL is increasing and it is, therefore, crucial to focus on minimizing adverse events.

Acknowledgments

The authors would like to thank Dr Victor Abrutts for his statistical advice.

Authorship and Disclosures

Information on authorship, contributions, and financial & other disclosures was provided by the authors and is available with the online version of this article at www.haematologica.org.

References

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Howard CM, Gribben JG, Neuberg DS, Grossbard M, Poor C, Janicek MJ, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1288-94.
3. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Meisner B, et al. Immunochemoimmunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1964-72.
4. Dancow LE, Johnson JL, Niedzwiedzki D, Chesin BD, Hurd DD, Barlett NL, et al. Immunochemoimmunotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6101-08.
5. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Benjellou KR, Hagemeister FB, Pro B, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7013-23.
6. Gossler CH, Kolesar A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemoimmunotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008;112(7):2657-63.
7. Merli F, Luminari S, Iliutiucci F, Peirini M, Visco C, Ambrosini A, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high-dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicenter trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol*. 2012;156(3):346-53.
8. Lefèvre F, Delmer A, Suzan F, Levy V, Belanger C, Djabert M, et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia*. 2002;16(4):587-93.
9. Gianni AM, Magré M, Manelli M, Di Nicola M, Carlo-Stella C, Pileri S, et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood*. 2008;102(2):749-55.
10. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmitz R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 2005;105(7):2677-84.
11. Romaguera JE, Fayad LE, Peng L, Hanig K, Weaver F, Rodriguez MA, et al. Ten-year follow-up after intensive chemochemoimmunotherapy with rituximab-hyperCVAD alternating with rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;150(2):200-8.
12. Gossler CH, Kolesar A, Laurell A, Jerkeman M, Røe R, Andersen NS, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemoimmunotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012;150(3):355-62.
13. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hemme O, Walewski J, Tieny M, Gossler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;367(6):520-31.
14. Leahy ME, Turner JH. Radioimmunotherapy of relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma with 131I-rituximab in routine clinical practice: 10-year single-institution experience of 142 consecutive patients. *Blood*. 2011;117(1):45-52.
15. Kaminski MS, Tuck M, Essex J, Kolesar A, Ross CW, Zasadny K, et al. 131I-antitumorin therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2005;352(5):441-9.
16. Blénon MJ, Leahy ME, Hicks RJ, Turner JH, McCullagh AD, Seymour JE. Repeat treatment with iodine-131-rituximab is safe and effective in patients with relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma who had previously responded to iodine-131-rituximab. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1629-33.
17. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vucolo U, Soubeyran P, Tilly H, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5156-64.
18. Wang M, Old Y, Pro B, Romaguera JE, Rodriguez MA, Samantoglu R, et al. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5213-8.
19. Smith MR, Li H, Gordon L, Gascoyne RD, Falecia E, Forero-Torres A, Kahl BS, et al. Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemoimmunotherapy followed by yttrium-90-ibritumomab tuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):3119-26.
20. Jurczak W, Giza A, Zimowska-Curylo D, Zimowska-Curylo D, Sobocinski M, Stella-Holowicka B, et al. 90Y-Zevalin® (90Y-ibritumomab tuxetan) radioimmunotherapy (RIT) consolidation in mantle cell lymphoma (MCL) patients, not eligible for intensive therapy protocols. American Society of Hematology Annual Meeting. 2007. [Abstract 110] Dec, Atlanta: 4497.
21. Kolesar A, Laurell A, Jerkeman M, Grossbach K, Elonen E, Røe R, et al. Nordic MCL3 study: zevalin combined with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell support as late intensification for mantle cell lymphoma (MCL) patients < 66 years not in CR after induction chemotherapy: no benefit of zevalin. 2012. [Abstract 747] Dec, Atlanta: 747.
22. Beaven A, Rizzetti D, Zachary Powell ZL,

- Li Z, Alkon F, Waznecho J, et al. High complete response rates with dose dense/dose intense chemotherapy plus radioimmunotherapy in high risk diffuse large B cell and mantle cell lymphoma. American Society of Hematology Annual Meeting, 2011. [Abstract] Dec 118; San Diego: 26814
23. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Landrin C, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Reports of the Clinical Advisory Committee Meeting, Arlington House, Virginia, November 1997. *Histopathology*. 2000;36(1):69-86.
24. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report on an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244.
25. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc*. 1958;53:457-81.
26. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Sider BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representation of old estimators. *Stat Med*. 1999;18(6):695-706.
27. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Cissehbrecht C, van Hoof A, Klutin-Nelms HC, et al. A new prognostic index (MIP) for patients with advanced mantle cell lymphoma. *Blood*. 2006;111(7):558-65.
28. Herminie O, Hoster E, Walewski J, Rubrag V, Brousse N, Thieblemont C, et al. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) Increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCLnet). American Society of Hematology Annual Meeting, 2012. [Abstract] Dec 120; Atlanta: 151.
29. Barisat I, Cabanillas P, Romaguera JE, Khouri IF, Yang Y, Smith TL, et al. Is there an increased rate of additional malignancies in patients with mantle cell lymphoma? *Ann Oncol*. 2002;13(2):318-22.
30. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Visio U, Soubeignan T, Tilly H, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab suxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(52):5156-64.
31. Zinzani PL, Derenzini E, Pellegrini C, Rigacci L, Fabbi A, Gandolfi L, et al. Long-term efficacy and toxicity results of the FLUMIZ trial (fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab suxetan in untreated follicular lymphoma). *Ann Oncol*. 2012;23(5):605-7.
32. Cruzman MS, Emmanouilides C, Danil, Wierig TE, Gordon LI, Revel S M, et al. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab suxetan radioimmunotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(27):4285-92.
33. Bennis JM, Kaminski MS, Leonard JP, Vose JM, Zeleznik AD, Knox SJ, et al. Assessment of treatment-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab and iodine 131 tositumomab. *Blood*. 2005;105(12):4576-82.
34. Guidetti A, Carlo-Stella C, Rueda M, Miceli R, Devizzi L, Locatelli SL, et al. Myeloablative doses of yttrium-90-ibritumomab suxetan and the risk of secondary myelodysplasia/acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 2011;117(22):5074-84.
35. Armitage JO, Carbone PF, Connors JM, Levine A, Bennis JM, Kroll S. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):897-906.
36. Pedersen-Bjergaard J, Specht L, Larsen SO, Erbsell J, Struck J, Hansen MM, et al. Risk of therapy related leukaemia and preleukaemia after Hodgkin's disease: Relation to age, cumulative dose of alkylating agents, and time from chemotherapy. *Lancet*. 1987;2(8550):83-5.
37. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Andersen MT, Christensen DH. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2006;22(2):240-8.

3.2. TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

La estrategia de rescate en el LCM supone un gran reto puesto que, al no haberse encontrado meseta en las curvas de supervivencia sigue siendo considerado un linfoma incurable y los pacientes precisan tratamientos de rescate continuados. En este momento, disponemos de un abanico de alternativas terapéuticas con resultados y toxicidades diferentes. La elección de una u otra dependerá de las características del paciente, su historia previa y, de la disponibilidad de tratamientos. Progresivamente, se están incorporando nuevos fármacos con eficacia demostrada en situación de refractariedad o recaída, pero de momento, sólo algunos tienen la indicación, por lo que es habitual la solicitud de la medicación a la Agencia Española del medicamento o, preferiblemente, la inclusión en un ensayo clínico.

A) Trasplante Alogénico

Esta opción ha sido explorada en los pacientes más jóvenes con enfermedad refractaria o en recaída, habitualmente tras tratamientos intensivos y TASPE. Es difícil realizar comparaciones entre los estudios publicados, consistentes en series pequeñas, muy heterogéneas en el estado de la enfermedad al trasplante de los pacientes, regímenes de acondicionamiento y profilaxis de la EICH de los procedimientos. En los últimos años, la tendencia es a realizar los trasplantes con acondicionamientos de intensidad reducida (Alo-TIR) por su menor toxicidad temprana peritrasplante.

El trasplante alogénico es considerado actualmente como la única estrategia potencialmente curativa en el LCM en recidiva. Se comunican supervivencias claramente superiores a las que se obtienen con otros tratamientos en situación de enfermedad en recaída. Esta indicación queda no obstante, restringida a los pacientes

más jóvenes, con un buen estado de salud, y aún así, con los procedimientos mieloablativos, las tasas de MRT precoz alcanzan el 40% (72, 73). Hay que considerar, no obstante, que el Alo- TIR tiene una mortalidad peritrasplante baja pero se incrementa hasta 35 %- 40% a los 2- 3 años, a consecuencia fundamentalmente de la incidencia de EICH crónico extenso y sus complicaciones (74-78).

En el estudio de registro del EBMT (74), sobre 180 pacientes, la SLP comunicada es de 29%, con una mortalidad relacionada (MTR) precoz de 13% y al año de 30%. Los resultados comunicados por el grupo del MD Anderson sobre 35 pacientes detectan una SLP de 46%, con una MTR precoz de 0% y al año de 9% (75). Es destacable, que el 17% de los pacientes del estudio del registro fueron trasplantados en situación de RC frente al 46% del estudio unicéntrico. Es un hecho conocido que la refractariedad es factor adverso para la SLP y la MRT. Los resultados del grupo GELTAMO en una serie de 21 pacientes muy seleccionados y trasplantados a lo largo de 8 años, son también buenos con una SLP y global del 80%, siendo la edad superior a 60 años el único factor adverso para la supervivencia (76). La efectividad de este procedimiento para controlar el linfoma es incuestionable, debido a que la mayoría de los candidatos reciben el trasplante después de haber fracasado a tratamientos intensivos.

No existe procedimiento estándar para el Alo-TIR. Se utilizan fundamentalmente los regímenes que contienen fludarabina y/o melfalán y/o baja dosis de radioterapia corporal total, muy bien tolerados. Respecto a la profilaxis de la EICH, tampoco existe estándar, siendo el más frecuentemente utilizado ciclosporina A o tacrolimus en asociación con metotrexate. En general, en el caso de donantes no emparentados, se adiciona al esquema tradicional, globulina antitimocítica o alemtuzumab. Existiendo buena compatibilidad, no se observan diferencias en la evolución de los pacientes que

reciben progenitores de donante no emparentado respecto a los familiares (72, 75).

La inmunoterapia que ofrece el trasplante alogénico es la responsable de su eficacia mediante el efecto injerto versus linfoma, esencial para erradicar la enfermedad mínima residual. De hecho, se ha comunicado el efecto antitumoral de las infusiones de linfocitos del donante en pacientes en recaída tras el trasplante (72, 78). Es también conocido el impacto que tiene el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped crónica en disminuir significativamente la tasa de recaídas aunque el beneficio en la supervivencia suele quedar enmascarado por la morbi-mortalidad que conlleva (78).

En resumen, aunque no disponemos de estudios controlados, los resultados del Alo-TIR avalan su indicación como la mejor opción de rescate para los pacientes de menor edad y sin comorbilidades importantes.

A continuación voy a exponer la experiencia con alotrasplante en el Hospital Universitario de la Princesa, confirmando con nuestra experiencia lo previamente comentado.

A-1) Resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Universitario de La Princesa.

a) Objetivos

Como se comentó en la introducción, esta opción es la única considerada como curativa en la actualidad. Sin embargo, la baja incidencia de la enfermedad y la mediana de edad de presentación de este tipo de linfoma hace que este procedimiento siga enmarcado dentro del campo de lo experimental y generalmente como tratamiento de las fases avanzadas dada la morbi-mortalidad derivada. La experiencia publicada consiste en series pequeñas, generalmente heterogéneas tanto en el estado de la enfermedad al trasplante de los pacientes como en los regímenes de acondicionamiento y profilaxis de la EICH utilizados (ver más adelante **Tabla 19**).

En este trabajo, se explora la experiencia con alotrasplante (alo-TPH) en el Hospital Universitario de la Princesa.

b) Materiales y métodos

Se diseñó una base de datos donde poder registrar los datos demográficos, de tratamiento y supervivencia extraídos de las historias clínicas de los pacientes. Para seleccionar a los pacientes se consultó la lista de trasplantes del servicio.

Las variables elegidas para el análisis fueron:

- Supervivencia libre de progresión (SLP): definida como el intervalo de tiempo entre la fecha del alo-TPH y la fecha de progresión o muerte por cualquier causa.
- Supervivencia global (SG): definida como el tiempo entre la fecha del alo-TPH y la fecha de muerte por cualquier causa.
- Tasa de respuestas: definidas de acuerdo al International Workshop to Standardize Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma (IWSRCNHL) (60). Los pacientes no evaluables por mortalidad durante el procedimiento fueron considerados no respondedores.

- Mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT): definida como el porcentaje de muertes derivadas directamente del procedimiento de trasplante.

c) Resultados

c.1. Características de los pacientes

Desde 1997 hasta el 2015 se han realizado 9 alo-TPHs en el Hospital Universitario La Princesa en pacientes diagnosticados de LCM. Las principales características de los pacientes se describen en la **Tabla 17**. En resumen, se trata de una población con una mediana de edad de 53 años al diagnóstico y 56 al trasplante. El estadio Ann Arbor era mayoritariamente avanzado, sólo un paciente tenía un Ann Arbor inferior a 3 al diagnóstico, pese a un ECOG<2 en toda la serie. No disponemos de los datos necesarios para calcular el MIPI. Histológicamente, dos de los casos eran variantes blastoides. La mediana de tratamientos previos recibidos fue de 3 (rango: 1-6) y el 78% de los pacientes presentaban quimiosensibilidad (RP + RC) al trasplante. Se realizaron 3 trasplantes con acondicionamiento mieloablativo (CyTBI) y 6 de intensidad reducida, utilizando en todos los casos como única fuente de progenitores hematopoyéticos la sangre periférica.

Tabla 17. Características de los pacientes receptores de alo-TPH en el Hospital

Universitario La Princesa

| | N= 9 |
|--|-----------------------|
| Sexo , masculino / femenino | 6 (62.5%) / 3 (37.5%) |
| Edad al diagnóstico , mediana de edad (rango) | 53 (38-62) |
| Edad al trasplante , mediana de edad (rango) | 56 (44-70) |
| Histología | |
| Clásica | 3 (33.3%) |
| Blastoide | 2 (22.2%) |
| No especificado | 4 (44.5%) |
| Ann Arbor al diagnóstico ≥ 3 | 8 (89%) |
| ECOG <3 | 9 (100%) |
| Síntomas B | 1 (11%) |
| Quimiosensible / quimiorrefractario | 7 (78%) / 2 (22%) |
| Estatus al trasplante | |
| RC/RCi | 4 (44.5%) |
| RP | 3 (33.3%) |
| EE | 2 (22.2%) |
| Acondicionamiento | |
| Mieloablatoivo | 3 (33.3%) |
| Intensidad reducida | 6 (66.7%) |
| Selección CD34+ | 2 (22%) |
| Número de líneas previas , mediana (rango) | 2 (1-6) |
| TASPE previo | 1 (11%) |
| Tipo de donante : DE / DNE | 5 (56%) / 4 (44%) |

c.2. Resultados

En la **Tabla 18** se detalla la respuesta pre y post trasplante de los 9 pacientes. De los 5 pacientes que no se trasplantaron en RC (3 RP y 2 EE), uno no fue evaluable por mortalidad durante el procedimiento, un paciente no mejoró la respuesta y 3 alcanzaron la RC tras el alo-TPH. Estos 3 pacientes y los 4 que se trasplantaron en RC mantuvieron la RC hasta su último seguimiento.

Observamos EICH agudo en 5 pacientes (55%), en 2 de grado 3- 4 y EICH crónico extenso en 3 (33%) de los 8 pacientes expuestos.

La mortalidad relacionada con el procedimiento en el primer año del trasplante fue de un 22%, uno precoz en el día +46 por infección respiratoria que imposibilitó evaluar respuesta (MRT 11%) y el otro paciente en el día +192 por neumonitis no filiada microbiológicamente (MRT tardía 11%).

A fecha de último seguimiento y con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 4.2 años, 4 de los 9 pacientes están vivos y sin enfermedad (44.4%).

Cinco pacientes han fallecido: 2 por MRT como ya comentamos previamente, 1 por progresión del linfoma; 1 por complicaciones post 2º Alo-TPH por desarrollo de SMD en las células del donante (en RC del LCM) y otro por hemorragia subaracnoidea en relación con tratamiento anticoagulante también en RC.

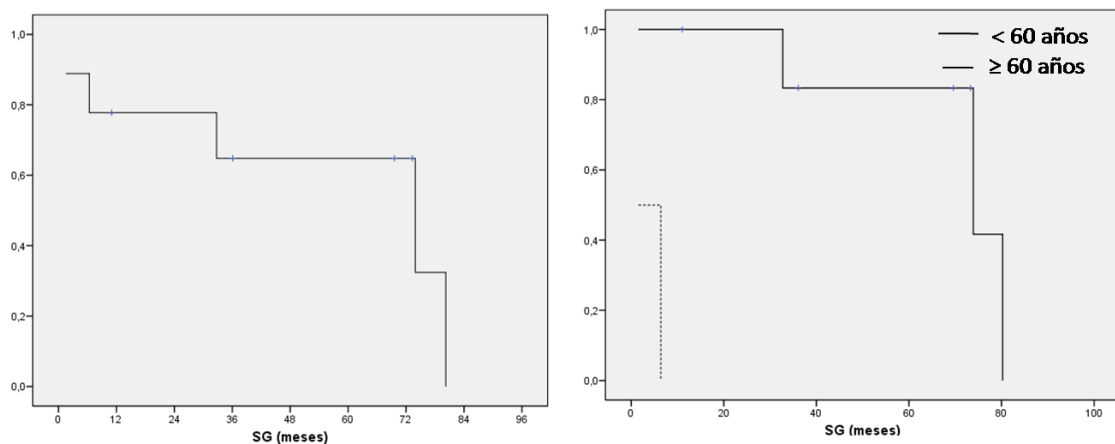
La mediana de supervivencia global fue de 6 años, no encontrando plateau en la curva de supervivencia (**Figura 10**).

Tabla 18. Características del tipo de trasplante y su evolución

| N | Edad (años) | Tipo AloTPH | Px EICH | Estatus → respuesta | EICHa/c | Recidiva | Muerte |
|--|-------------|--------------|--------------|---------------------|------------------|----------|----------------------------|
| 1 | 53 | MA (Cy-TBI) | SelCD34-CspA | RP → RP | No/ limitado | Si | Si (LCM) |
| 2 | 60 | MA (Cy-TBI) | SelCD34-CspA | RC → RC | I-II/ no | No | Si (MRT tardía, infección) |
| 3 | 56 | MA (Cy-TBI) | CspA-Mtx | RC → RC | No/ extenso | No | No |
| 4 | 60 | MA (Z-BEAM) | CspA-Mtx | RC → RC | I-II/ no | No | Si (SMD, 2º aloTPH) |
| 5 | 70 | TIR (FluMel) | CspA-Mtx | RP → --- | NA/NA | --- | Si (MRT precoz) |
| 6 | 44 | TIR (FluMel) | CspA-MFN | RP → RC | III-IV/ limitado | No | No |
| 7 | 47 | TIR (FluMel) | CspA-MFN | EE → RC | I-II/ extenso | No | Si (HSA) |
| 8 | 55 | TIR (FluMel) | CspA-Mtx | EE → RC | III-IV/ extenso | No | No |
| 9 | 63 | TIR (FluMel) | CspA-Mtx | RC → RC | No/ no | No | No |
| MA: mieloablatoivo; SelCD34: selección CD34; CspA: ciclosporina A; MFN: micofenolato; Mtx: metotrexato; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; HSA: hemorragia subaracnoidea; SMD: síndrome mielodisplásico; MRT: mortalidad relacionada con el tratamiento; NE: no evaluable; NA: no aplica | | | | | | | |

La mediana de supervivencia global fue de 6 años, no encontrando plateau en la curva de supervivencia aunque sólo una muerte fue por recidiva (**Figura 10**). Analizando la supervivencia según la edad al alo-TPH se observa una diferencia significativa en supervivencia a favor de los pacientes <60 frente a los ≥ 60 años ($p=0.002$).

Figura 10. Supervivencia global (meses) de toda la muestra y según edad



d) Discusión

Teniendo en cuenta el pequeño tamaño muestral de nuestra serie es difícil hacer conclusiones. Sin embargo, al comparar nuestros datos con los previamente publicados podemos decir que en cuanto eficacia nuestros datos parecen ajustarse a los descrito, **Tabla 19**, confirmando el efecto curativo del trasplante alogénico en esta enfermedad. Teniendo en cuenta que consigue unas tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global superiores al 50% a 5 años será importante seleccionar a los pacientes candidatos pues tampoco podemos olvidar la mortalidad relacionada con el tratamiento que parece situarse en torno al 20% al año. En este sentido nuestro estudio también parece confirmar lo ya comentado por Gayoso et al sobre los malos resultados del alo-TPH en mayores de 60 años por lo que en estos pacientes deberían plantearse otras opciones terapéuticas, a ser posible, dentro de ensayos clínicos.

Tabla 19. Resumen de los resultados publicados de trasplante alogénico en el LCM

| Estudio | N | Acondicionamiento | MRT (precoz, 1 año) | SLE | SG |
|------------------------------|-----|------------------------------------|------------------------|--------------|--------------|
| Khoury, 1999 (72) | 16 | Mieloablatoivo | ND / 38% | 55% a 3 años | 55% a 3 años |
| Vandenberghe, 2003 (50) | 22 | Mieloablatoivo | ND | 50% a 2 años | 62% a 2 años |
| Armitage, 2002 (73) | 212 | Mieloablatoivo | ND | 20% a 2 años | 40% a 2 años |
| Robinson et al, 2006 (74) | 180 | Alo-TIR | 13% / 32% | 29% a 4 años | 31% a 4 años |
| Tam et al, 2009 (75) | 35 | Alo-TIR | 0%/ 9% | 46% a 6 años | 53% a 6 años |
| Gayoso et al, 2009 (76) | 21 | Alo-TIR | 10%/ 20% | ND | 80% a 5 años |
| Krüger et al, 2014 (77) | 33 | Mieloablatoivo (7) Alo-TIR (26) | 24% | 67% a 5 años | 73% a 5 años |
| Estudio actual | 9 | Mieloablatoivo (3) Alo-TIR (5) | 11% / 22% | ---- | 60% a 5 años |

B) Estrategias de rescate distintas al trasplante

Quimioterapia convencional y nuevos fármacos

En la actualidad no existe tratamiento estándar para el LCM en recaída o refractariedad. De hecho ni siquiera están aprobados los mismos fármacos en Europa y Estados Unidos, por lo que, en muchas ocasiones la elección del tratamiento de rescate depende de las características del paciente y de la disponibilidad de los tratamientos. En esta situación, es incuestionable que para aquellos pacientes no candidatos a alotrasplante, la mejor opción actualmente sería la inclusión en un ensayo clínico. Si no existe esta alternativa, es actualmente difícil definir cuál es la mejor estrategia de rescate.

Los esquemas con fludarabina fueron muy utilizados en el pasado. En combinación con ciclofosfamida y mitoxantrone, el esquema R- FCM del grupo alemán, obtiene un 60% de respuestas, 29% completas; con una SLP de 8 meses de mediana (79). Sin embargo, son frecuentes las citopenias prolongadas por lo que se dificulta la administración de una buena intensidad de dosis y, si la intención es consolidar la respuesta obtenida trasplante autólogo, debe de considerarse la elevada tasa de fracaso de movilización de progenitores después de este tratamiento.

La gemcitabina, un análogo de la citidina, con resultados de respuesta bastante similares (36%-85%) presenta un mejor perfil de toxicidad- eficacia (80, 81) aunque no dispone de indicación específica.

En los últimos años, la bendamustina en combinación con rituximab, por su buen perfil de toxicidad y eficacia parece situarse en los tratamientos de elección en la recaída pese a que sólo dispone de la indicación en monoterapia. Este agente es un híbrido con propiedades de análogo de las purinas y de alquilante que ha demostrado eficacia en

pacientes con linfomas no Hodgkin, leucemia linfática crónica y mieloma múltiple. Los estudios preclínicos han demostrado que posee mecanismos de citotoxicidad único, además de inducir rupturas del DNA similares a las producidas por los agentes alquilantes clásicos como el melfalán, el clorambucil, la ciclofosfamida o la mostaza nitrogenada. La bendamustina actúa activando la apoptosis celular, induciendo la expresión de p53 y de Bax. También inhibe determinados puntos de control del ciclo celular, favoreciendo lo que se ha denominado catástrofe mitótica, en la que las células entran en mitosis con un DNA muy alterado (82).

Desde el primer estudio de Fase II y asociada a rituximab se observó una tasa de RCs en el grupo de pacientes con LCM de 50%, similares a las obtenidas en las otras entidades indolentes de mejor pronóstico. Además, la SLP fue de 24 meses y, significativamente superior a la obtenida previamente (83). Estos resultados fueron confirmados en otro estudio Fase II posterior realizado en pacientes en recaída pero no refractarios (84), en el que se observa una tasa de 59% de RCs y una mediana de SLP de 23 meses. Más recientemente, un estudio Fase III realizado en 513 pacientes con histologías indolentes y LCM, demuestra la superioridad de este esquema frente al R-CHOP en el tratamiento de primera línea (46). Las respuestas globales y completas son similares, de 31% y 40% respectivamente, pero la SLP es significativamente superior en los pacientes tratados con R-Bendamustina. El perfil de toxicidad es bueno, con menos efectos adversos graves que el esquema convencional R-CHOP y menor incidencia de neutropenia grados 3-4, además de una menor incidencia de alopecia (15%). Los otros efectos adversos más frecuentes fueron las reacciones cutáneas tipo rash o urticariales. Estos resultados tan favorecedores no han sido confirmados en otro estudio de características similares en el que no se evaluó la SLP como objetivo principal. Sin

embargo, queda clara la no inferioridad del tratamiento con un mejor perfil de toxicidad (85) por lo que la R-Bendamustina parece que próximamente pueda situarse como el tratamiento de primera línea de elección en pacientes no candidatos a estrategias intensivas. Sin embargo, la experiencia publicada con este fármaco fuera de ensayo clínico es limitada (86-88), de ahí que una parte de nuestro estudio consista en evaluar el resultado clínico de la utilización de este fármaco en el LCM tanto en recaída como en primera línea para ver si los buenos resultados de los ensayos clínicos son reproducibles en la práctica clínica habitual.

Con el mejor conocimiento molecular del LCM y el desarrollo de nuevas moléculas, acercamientos más dirigidos en el tratamiento de rescate son también posibles en la actualidad:

- **Inhibidores del mTOR: Temsirolimus.** Los inhibidores del mTOR son los agentes más conocidos de la vía PI3K/ Akt intracelular, vía de señalización clave para la regulación de la traslación de las proteínas, entre otras la traslación de la ciclina D1, a través de la activación del RNAm. El Temsirolimus (CCI- 779) es el único agente de este grupo aprobado en la actualidad para el tratamiento del LCM refractario o en recaída. Con él, a una dosis de 175 mg i.v cada semana durante 3 semanas, seguidos de 75 mg/semana se obtiene una tasa de respuestas globales del 22% y una mediana de SLP de 5 meses (89). En los estudios posteriores combinados con rituximab la tasa de respuestas se eleva hasta un 59% con una mediana en la SG de 29 meses (90). Es de destacar que la tolerancia clínica es muy buena, siendo la toxicidad más frecuente la trombopenia, reversible con ajuste de dosis.

Además del temsirolimus, se están ensayando otros fármacos como el everolimus (RAD001), que tendrían la ventaja de permitir la administración por vía oral (91).

- **Inhibidores de los proteasomas: Bortezomib.** La racionalidad de la utilización de un inhibidor de proteasomas como el bortezomib en el LCM proviene de su acción sobre varias de las dianas terapéuticas identificadas en esta entidad. La inhibición del proteosoma inhibe la degradación de inhibidores de ciclinas p21 y p27, frenadoras del ciclo celular. También se inhibe la degradación de la p53, de especial importancia en los pacientes con entidades blastoides o en fases avanzadas, o la inactivación de la proteína IκB, favoreciendo la inhibición del NF-κB y por tanto la apoptosis (92). Algunas de estas opciones han podido ser demostradas, así, se ha observado que los pacientes con LCM y menos niveles de detección de la proteína p27, tienen un pronóstico significativamente más adverso (93).

El bortezomib está aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento del LCM en recaída. Varios estudios de Fase II sustentaron su aprobación (94, 95), incluido el considerado pivotal (96). Estos estudios han sido realizados en pacientes con LCM refractarios o en recaída y con una media de 2-3 tratamientos previos, la tasa de respuestas globales es 33%- 54% con RC 8%- 20% y, la mediana de SLP, de 6 meses, alcanzando los 12- 14 meses en los pacientes respondedores.

La toxicidad hematológica, la neuropatía sensitiva y la astenia son las toxicidades más frecuentes con una incidencia aproximada de 10%.

Existen abiertos actualmente múltiples estudios y también se ha testado en primera línea. Los diseños exploran fundamentalmente su papel en asociación con la quimioterapia convencional.

- **Los “IMiDs”: Talidomida y Lenalidomida.** No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de estos agentes de acciones pleiotrópicas a través de la modulación de citocinas. Son tumoricidas, induciendo la activación de genes supresores de ciclo

celular, tales como el p21, p27 o p15; activando la vía de las caspasas, induciendo apoptosis, etc. pero también ejercen un efecto inmunomodulador. Este agente incrementa la formación de la sinapsis inmune, facilitando las acciones efectoras de los linfocitos T/ NK sobre células de LCM y la inmunocompetencia del huésped mediante la activación de los linfocitos T/ NK y de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (97).

Los primeros estudios en el LCM se realizaron con Talidomida y en asociación con rituximab (375 mg/ m²). En 16 pacientes previamente multitratados y mayoritariamente sin rituximab previo, la respuesta global fue 81%, con 31% RC y una SLP de 20,4 meses, significativamente superior a la observada con el tratamiento previo. La astenia, la somnolencia y el estreñimiento fueron toxicidades frecuentes, un 44% de los pacientes desarrollaron neuropatía periférica y hubo 2 eventos tromboembólicos (98).

La eficacia preliminar de la talidomida propició la investigación de la lenalidomida, con un perfil de toxicidad más favorable. El estudio MCL-001 (EMERGE, indicación FDA) estudio la eficacia de la lenalidomida (CC-5013) a dosis de 25 mg/día 1 al 21 y cada 28 días, en 134 pacientes con LCM refractario o en recaída y no candidatos a tratamientos intensivos. En pacientes expuestos a una mediana de cuatro tratamientos previos, la lenalidomida obtuvo una tasa de respuestas globales de 28%, completas 8%, con una mediana de SLP de cuatro meses y de 16,6 meses en los pacientes respondedores (99).

Posteriormente, se ha desarrollado el estudio fase II aleatorizado MCL-002 (SPRINT, indicación EMA), que comparó la eficacia y toxicidad de la lenalidomida en monoterapia frente al tratamiento en monoterapia a elección del investigador en pacientes con el mismo perfil, con resultados favorables (100). En 2013, la lenalidomida

fue aprobada por la FDA y en 2016 por la EMA para el tratamiento del LCM en recidiva o refractario tras dos líneas de tratamiento, una de ellas con bortezomib.

- **Los inhibidores de la Bruton Tirosín Kinasa (BTK)**, siendo el ibrutinib la molécula más avanzada en su desarrollo y que ya ha conseguido su aprobación por la FDA en pacientes con LCM que al menos han recibido una línea previa. Este fármaco, en un ensayo fase 2 con pacientes que habían recibido una media de 3 líneas previas consiguió una tasa de respuestas del 68% (21% RC) y una mediana de SLP de 14 meses con un favorable perfil de toxicidad (101).

- **Otros agentes y estrategias.** Las posibilidades terapéuticas que se están testando en el LCM son múltiples. Con un desarrollo más preliminar que los anteriores, están los **inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas**, de los cuales, el agente más representativo es el **Flavopiridol**. Los primeros resultados, en 30 pacientes con LCM en recaída (19 pacientes) y no tratados (11 pacientes), en monoterapia y a una dosis de 50 mg/ m²/ día durante 3 días y en ciclos de 21 días, revelaron una pobre tasa de respuestas, de 11% (102). Más prometedores parecen los resultados cuando se administra en asociación con otros agentes. Así, asociado con fludarabina y rituximab en 38 pacientes previamente multitratados, de los cuales 10 eran LCM, se observa una tasa de RC que alcanza el 70% y una SLP de 21,6 meses (103).

Los **inhibidores de las deacetilasas de histonas**, también se perfilan como buenos “partners” para combinar con otros agentes dadas sus múltiples acciones frente a varias de las dianas frecuentemente alteradas en el LCM. Inhiben el ciclo celular, inducen la expresión de genes supresores de tumor e inducen apoptosis (104).

Resumiendo, las estrategias actuales y futuras del tratamiento del LCM pasan por el estudio de múltiples y nuevas combinaciones (ver www.clinicaltrials.gov) y, la incorporación gradual de los agentes eficaces en LCM refractarios o en recaída a los tratamientos ya establecidas para eventualmente llegar a la primera línea.

B-1) Experiencia nacional del tratamiento de pacientes con LCM en recaída o refractariedad del tratamiento con bendamustina sola o en combinación a través de un registro retrospectivo

a) Objetivos

Como ya he mencionado en varias ocasiones, pese a la mejora de los resultados en primera línea no se consiguen mesetas en las curvas de supervivencia del LCM (29, 30, 38). El LCM en la recaída se caracteriza por una baja quimiosensibilidad a los tratamientos convencionales y una corta duración del tiempo de respuesta, siendo en estos momentos el único tratamiento potencialmente curativo el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TALPH) (74-77). Sin embargo, este es un procedimiento sólo planteable en una pequeña población de pacientes (edad, disponibilidad de donante, comorbilidades) y al que es conveniente llegar en respuesta por lo que es imprescindible disponer de estrategias de rescate eficaces. Desde hace unos años, la Bendamustina en combinación con Rituximab ha demostrado su eficacia y buen perfil de toxicidad en este tipo de pacientes (83, 84). Pese a ello, el fármaco había sido poco utilizado fuera de ensayos clínicos por lo que realizamos un registro retrospectivo multicéntrico de su uso en pacientes con LCM en recaída o refractariedad para valorar su eficacia y toxicidad dentro de la práctica clínica habitual. El registro fue aprobado por el comité ético local del Hospital La Princesa.

b) Materiales y métodos

Se diseñó un cuestionario donde poder registrar los datos demográficos, de tratamiento y supervivencia extraídos de las historias clínicas que posteriormente fueron incluidos dentro de la base de datos.

Las variables elegidas para el análisis fueron:

- Tasa de respuestas: definidas de acuerdo al International Workshop to Standardize Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma (IWSRCNHL) (60). Los pacientes que no fueron evaluados para respuesta tras el tratamiento con Bendamustina fueron considerados como no respondedores.
- Supervivencia libre de progression (SLP): definida como el intervalo de tiempo entre la primera dosis de Bendamustina y la fecha de progresión o muerte por cualquier causa.
- Supervivencia global (SG): definida como el tiempo entre la primera dosis de Bendamustina y la fecha de muerte por cualquier causa.

Para identificar variables con influencia en SLP y SG se realizaron análisis uni y multivariantes.

La toxicidad fue evaluada de acuerdo con los criterios del National Cancer Institute Common Toxicity criteria (CTCAE v3.0). Sólo los eventos grado 3-5 fueron registrados.

Para el análisis estadístico se empleó el programa informático SPSS v 15.0. Las SLP y SG fueron estimadas usando el método de Kaplan-Meier y las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test log-rank (61-62). Para el análisis multivariante se empleó la regression de Cox.

El nivel de significación estadística se fijó para una $p < 0.05$. Las características de los pacientes fueron comparadas utilizando el test χ^2 .

c. Resultados

c.1. Características de los pacientes

Desde Mayo del 2011 a Diciembre del 2012 se incluyeron 58 pacientes con LCM en recaída o refractariedad en el estudio. Las principales características de los pacientes se describen en la

Tabla 20. En resumen, y como era de esperar, se trata de una población predominantemente

masculina, con una mediana de edad de 66 años al diagnóstico y 71 a la administración de la Bendamustina. El estadio Ann Arbor era mayoritariamente avanzado (grados 3-4 el 87% de los casos) aunque con un índice pronóstico balanceado (MIPI de bajo, intermedio y alto riesgo del 30.5, 46.5 y 23% respectivamente). Un 15% de los casos registrados eran formas blásticas al diagnóstico, no disponemos de datos histológicos a la recaída.

Tabla 20. Características de los pacientes

| | N= 58 |
|---|---|
| Sexo , masculino / femenino | 38 (67%) / 19 (33%) |
| Edad al diagnóstico , mediana de edad (rango) | 66 (41-88) |
| Edad a la bendamustina , mediana de edad (rango) | 71 (43-90) |
| Histología Clásica Blastoide No especificado | 48 (83%) 9 (15%) 1 (2%) |
| Ann Arbor 1-2 3-4 | 7 (13%) 48 (87%) |
| Performance status (ECOG) 0-1 2-4 | 42 (72%) 16 (28%) |
| MIPI al diagnóstico / bendamustina Bajo Intermedio Alto | 16 (32%) / 17 (30.5%) 17 (34%) / 26 (46.5%) 17 (34%) / 13 (23%) |
| Número de líneas previas , mediana (rango) | 2 (1-6) |
| Número de pacientes tratados previamente con Rituximab | 56 (98%) |
| Quimiorrefractoriedad al tratamiento previo | 15 (26%) |

La mediana de tratamientos previos recibidos fue de 2 (rango: 1-6). Todos, excepto un paciente, habían recibido previamente Rituximab (de otro paciente no disponemos de información) y un 82.5% habían recibido tratamiento con antraciclinas. En la **Tabla 21** se resumen los tratamientos más frecuentemente recibidos. Cabe destacar que un 21% de los pacientes habían recibido un TASPE previo (12% como consolidación de la primera línea) y un 26% habían recibido radioinmunoterapia, bien como consolidación (16%) o como línea de tratamiento (10%).

Tabla 21. Principales tratamientos recibidos

| ESQUEMAS DE TRATAMIENTO | N (%) |
|---|----------|
| CHOP/ CHOP-like ± R | 35 (60%) |
| HyperCVAD/ MtxAraC ± R | 21 (36%) |
| Bortezomib (monoterapia/combinado) | 15 (26%) |
| Fludarabina (monoterapia/ combinada) | 15 (26%) |
| TASPE | 13 (21%) |
| - Primera línea | 7 (12%) |
| - Líneas sucesivas | 5 (9%) |
| Zevalin^R | 15 (26%) |
| - En consolidación | 9 (16%) |
| - Como línea en monoterapia | 6 (10%) |

Todos los pacientes de la serie han recibido, al menos, un ciclo de Bendamustina, siendo la mediana de ciclos de 4 (rango: 1-8). Un resumen de los diferentes esquemas empleados se describen en la **Tabla 22**.

Tabla 22. Esquema de bendamustina empleado

| ESQUEMA DE BENDAMUSTINA | N (%) |
|---|----------|
| R-Bendamustina (90 mg/m ²) | 37 (64%) |
| R-bendamustina (<90 mg/m ²) | 11 (19%) |
| R-Bendamustina + consolidación | 4 (7%) |
| - TASPE | 1 (2%) |
| - Alo-TPH | 2 (3%) |
| - Inmunoterapia | 1 (2%) |
| Bendamustina | 2 (3%) |
| R-Bendamustina-Bortezomib | 2 (3%) |
| R-Bendamustina-Dexametasona | 2 (3%) |

c.2. Respuesta

Cincuenta y siete pacientes fueron evaluables para respuesta. El paciente no evaluado falleció tras el segundo ciclo y fue considerado como no respondedor. La tasa de respuestas globales (RG) encontrada en nuestra serie fue del 86%, con 55% (n=32) de respuestas completas (RC+RCi) y 31% (n=18) de respuestas parciales (RP). Un único paciente (2%) solo alcanzó criterios de enfermedad estable, 6 pacientes (10%) fueron evaluados como enfermedad progresiva y uno no fue evaluado, por lo que tenemos un total de 8 pacientes (14%)

catalogados como no respondedores (**Tabla 23**). Se analizaron diferentes variables que pudieran estar relacionadas con la respuesta como la edad (≤ 65 vs >65 años), quimiorrefractoriedad al último tratamiento, $\beta 2$ microglobulina aumentada, LDH elevada y MIPI, no siendo ninguna de ellas estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Tabla 23. Respuestas tras bendamustina

| | |
|------------------------------|----------|
| | N=58 |
| Respuesta global | 50 (86%) |
| RC/RCi | 32 (55%) |
| RP | 18 (31%) |
| Enfermedad estable | 1 (2%) |
| Enfermedad progresiva | 6 (10%) |
| No evaluado | 1 (2%) |

c.3. Análisis de supervivencia

La mediana de seguimiento desde el tratamiento con bendamustina para los pacientes vivos fue de 16 meses. La mediana de supervivencia libre de progression (SLP) tras bendamustina fue de 16 meses (95% IC: 13.3-18.8) y la conseguida con el tratamiento previo 12 meses (95% IC: 11.1-13.7), aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p=0.18$). (**Figura 11**). La mediana de SLP en aquellos pacientes que alcanzaron RC tras el tratamiento con B fue de 33 meses (95% IC: 11.1-54.2) (**Figura 12**).

Figura 11. Comparación de la SLP desde Bendamustina y desde la línea previa

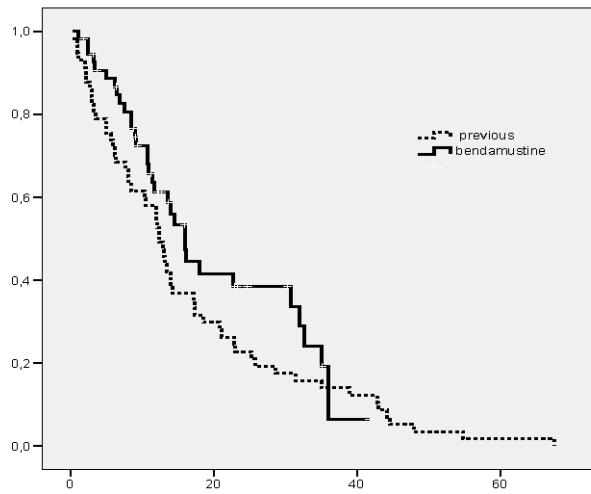
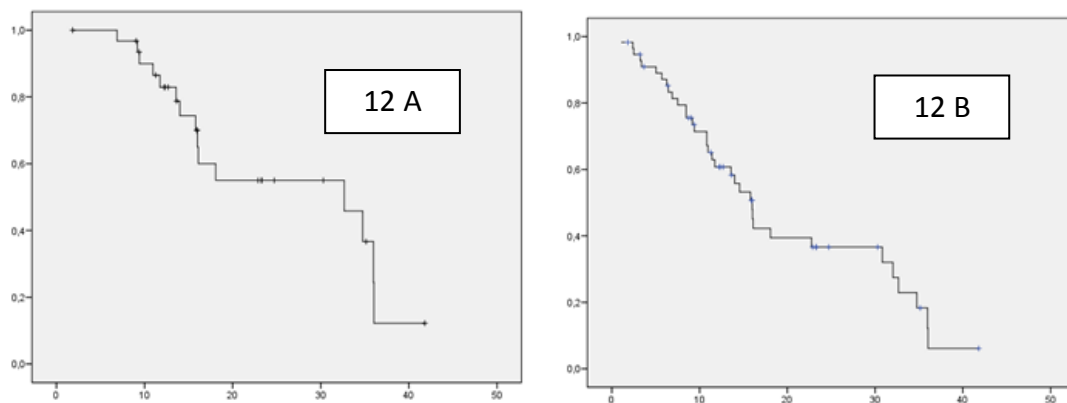
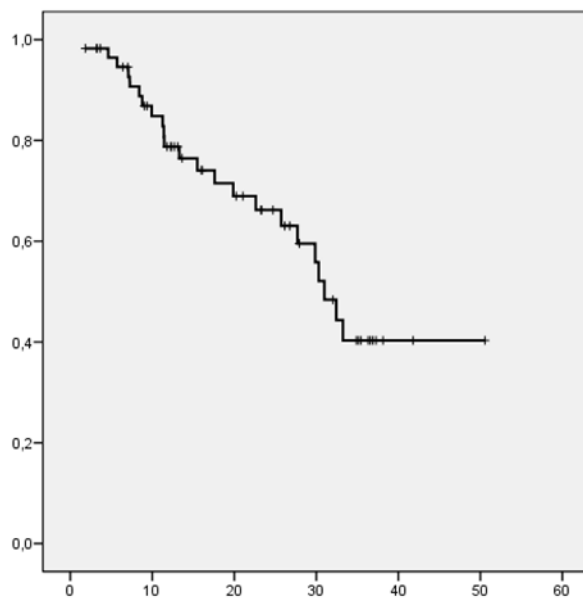


Figura 12. SLP en los pacientes que alcanzan RC (12A) y en el global de la serie (12B).



La mediana de supervivencia global de la serie fue de 32 meses (IC 95%: 20.9-43.9) (**Figura 13**).

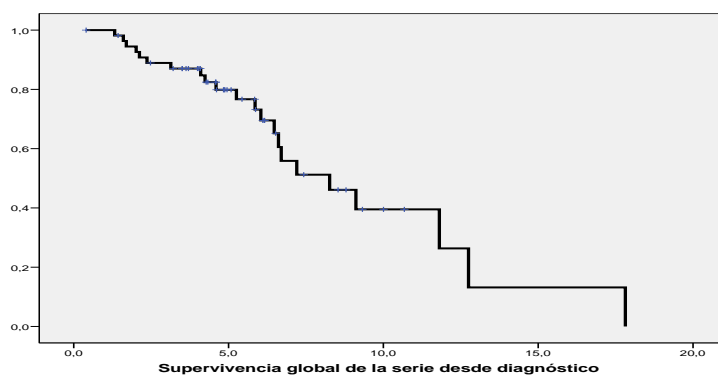
Figura 13. SG en el global de la serie desde el inicio del tratamiento con bendamustina
(meses)



Se comunicaron 23 muertes, la mayoría relacionadas con la progresión del linfoma (n=16, 70%), 4 (17%) debidas a toxicidad tras realizar un trasplante alogénico de consolidación, 1 (4%) relacionada con el tratamiento en un paciente con muy mal estado general al inicio del tratamiento y 2 (9%) no relacionadas (pancreatitis, carcinoma vesical diagnosticado antes del tratamiento con bendamustina).

Al analizar el total de la serie desde el diagnóstico encontramos una mediana de supervivencia global de 8 años (IC95%: 5.4-11.1) (**Figura 14**).

Figura 14. Supervivencia global de la serie desde el diagnóstico



c.4. Factores pronósticos relacionados en la SLP y SG

Se realizó un análisis para detectar las variables que podrían estar relacionadas con la SLP y la SG. Las variables estudiadas fueron: MIPI (bajo frente a intermedio-alto), quimiosensibilidad, edad (< o \geq 60 años), LDH (normal frente a elevada), β 2-microglobulina (normal frente a elevada) y la histología al diagnóstico (clásica frente a blastoide). En el análisis univariante solo la histología blastoide tuvo un impacto negativo sobre la SLP ($p < 0.05$) (**Figura 15**). Sin embargo, para la SG solo la LDH elevada alcanzó significación ($p < 0.05$) (**Figura 16**). Para evaluar la importancia de la respuesta obtenida en la supervivencia se realizó un análisis de Cox usando la respuesta como variable tiempo-dependiente. El alcanzar RC tras el tratamiento alcanzó significación estadística para la SLP ($p = 0.01$, 95%IC: 0.16-0.79) aunque no para la SG ($p = 0.16$, 95%IC: 0.22-1.28).

Figura 15. SLP según el tipo de histología (clásica o blastoide) al diagnóstico

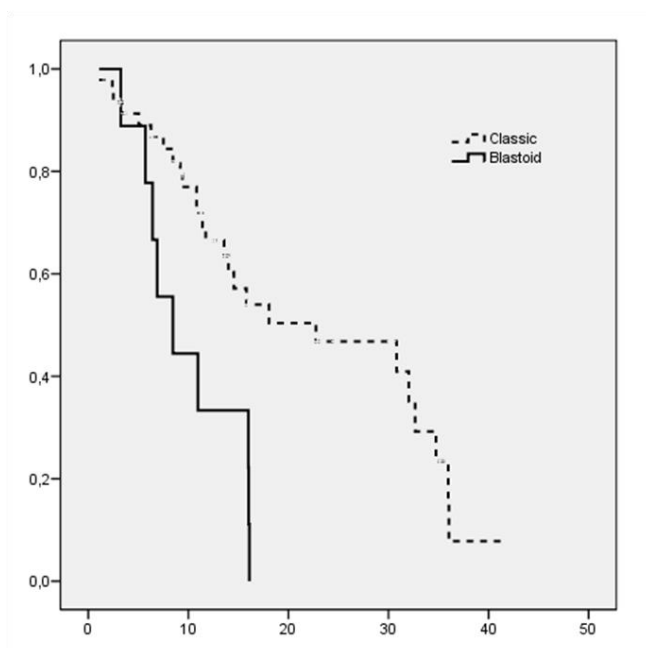
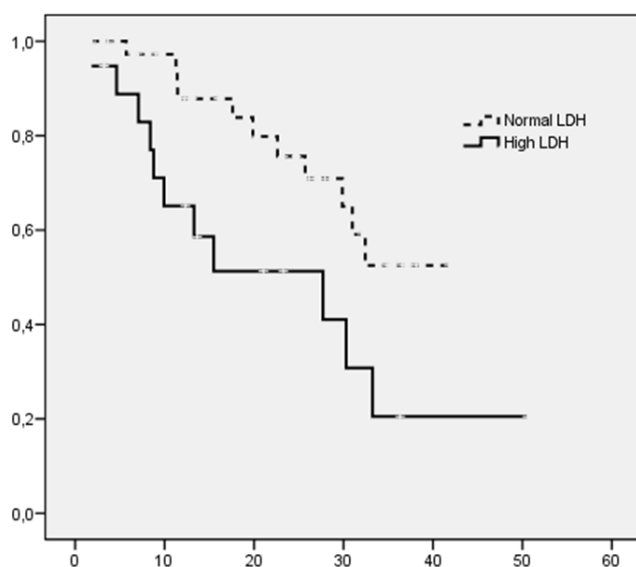


Figura 16. SG según la LDH (normal vs elevada) a la recidiva



Para el análisis multivariante se utilizaron las variables consideradas significativas en el análisis multivariante y aquellas consideradas clínicamente relevantes (histología al diagnóstico, LDH, MIPI, $\beta 2$ microglobulina, quimiosensibilidad y haber alcanzado RC tras el tratamiento). La histología al diagnóstico y el alcanzar RC tras el tratamiento se confirmaron como factores pronósticos independientes para la SLP así como el presentar una elevada LDH para la SG (**Tabla 24**). Para evitar factores de confusión el mismo análisis eliminando el tipo de respuesta obtenida tras la bendamustina fue realizado y nuevamente el tipo de histología y la LDH elevada resultaron significativos para SLP y SG, respectivamente. Por si fueran variables relacionadas un análisis comparativo χ^2 fue realizado entre el tipo de histología y la LDH no encontrando diferencias significativas.

Tabla 24. Variables identificadas como factores pronósticos independientes para SLP y SG en el análisis multivariante

| | SLP | | SG | |
|--|----------|---------------|-----------|---------------|
| | p | RR (95%IC) | p | RR (95%IC) |
| Respuesta (CR vs otras) | <0.001 | 4.5 (2.2-9.4) | 0.08 (ns) | --- |
| Histología (clásica vs blastoide) | 0.002 | 4.0 (1.7-9.7) | 0.09 (ns) | ---- |
| LDH (normal vs alta) | 0.5 (ns) | ---- | 0.022 | 2.7 (1.2-6.2) |

c.5. Toxicidad

En nuestra serie se han administrado 280 ciclos de Bendamustina, de los cuales 105 (37%) fueron acompañados con G-CSF (factor estimulante de colonias granulopoyéticas) según criterio del médico responsable. Información detallada sobre la toxicidad acaecida está registrada en 53 pacientes de la serie (255 ciclos). Cuarenta y seis pacientes (87%) desarrollaron neutropenia grado 3/4 (18% de los ciclos) y 24 (45%) trombopenia grado 3/4 (9% de los ciclos). La principal toxicidad no hematológica registrada fue la gastrointestinal (**Tabla 25**).

Tabla 25. Toxicidad hematológica y no hematológica grado 3-4 durante el tratamiento (n=255 ciclos).

| | Grado 3-4 |
|----------------------------------|------------------|
| | N(%) |
| Toxicidad hematológica | |
| Neutropenia | 46 (18%) |
| Trombopenia | 24 (9%) |
| Limpopenia | 55 (22%) |
| Anemia | 16 (6%) |
| Toxicidad no hematológica | |
| Naúseas/vómitos | 15 (6%) |
| Neutropenia febril | 12 (5%) |
| Diarrea | 10 (4%) |
| Sepsis | 1 (0.4%) |
| Neumonía | 1 (0.4%) |
| Trombosis venosa profunda | 1 (0.4%) |
| Úlcera oral | 1 (0.4%) |

Se registraron 12 casos (4%) de hospitalizaciones debidas a neutropenia febril, 2 casos para la administración del tratamiento y 4 por otros motivos (sepsis, neumonía, trombosis venosa profunda, úlcera oral). Un 75% de los pacientes recibieron profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol sin registrarse ningún caso de infección por *Pneumocistis jirovecii*. Tampoco se registró ningún caso de infección oportunista grado 3-4. También hubo un 53% de pacientes que recibieron profilaxis para el síndrome de lisis tumoral, 49% con alopurinol y 4% con rasburicasa. Tampoco se registró ningún caso de síndrome de lisis tumoral ni toxicidad cutánea severa. Con una mediana de seguimiento de 16 meses para los pacientes vivos, tres casos de neoplasias secundarias (5%) fueron comunicados (carcinoma de vejiga, adenocarcinoma de recto y carcinoma basocelular), 2 de ellos en pacientes intensamente tratados (media de

tratamientos previos de 4, incluyendo radioinmunoterapia y TASPE). Sólo se registró una muerte relacionada con el tratamiento debida a sepsis con foco pulmonar tras el segundo ciclo de tratamiento. Se trataba de una mujer de 79 años con mal estado general y extensa infiltración a la recaída, incluyendo la medular.

d) Discusión

Con este estudio se pretendía evaluar la eficacia y seguridad de la bendamustina en el tratamiento de rescate del LCM dentro de la práctica clínica habitual. En los ensayos clínicos realizados en recaída/refractoriedad este fármaco había demostrado una tasa de respuestas globales en torno al 70% con una SLP en torno al año y medio con un adecuado perfil de toxicidad (83, 84, 105). Sin embargo, son pocos los datos disponibles en población no seleccionada fuera de ensayo clínico. Existen 2 estudios que incluyen histologías variadas y otro únicamente con pacientes diagnosticados de LCM (86-88). En ellos parecen confirmarse los buenos resultados obtenidos en los ensayos clínicos, aunque el número de pacientes con LCM es reducido (**Tabla 26**). Sólo en el estudio italiano (87), la tasa de respuestas completas y la SLP son sensiblemente inferiores, probablemente debido a una población más intensamente tratada. En nuestro estudio, sin embargo, parecen reproducirse los buenos resultados comunicados con este esquema de tratamiento en nuestra práctica clínica habitual.

Tabla 26. Resumen de los principales estudios comunicados con bendamustine como tratamiento de rescate en pacientes con LCM

| | N | Mediana de tratamientos previos | RG/RC | SLP |
|---------------------------------|----|---------------------------------|---------|----------|
| Ensayos clínicos | | | | |
| Rummel et al (83) | 16 | 1 | 75%/50% | 18 meses |
| Robinson et al (84) | 12 | 1 | 92%/59% | 19 meses |
| Czuczman (105) | 45 | 1 | 82%/38% | 16 meses |
| Registros retrospectivos | | | | |
| Rigacci (87) | 30 | 3 | 70%/40% | 8 meses |
| Sánchez-Gonzalez (86) | 14 | 3 | 86%/50% | --- |
| Warsch (88) | 25 | 1 | 80%/48% | 16 meses |
| García-Noblejas * | 58 | 2 | 86%/55% | 16 meses |
| *Estudio actual | | | | |

Otra observación interesante de nuestro estudio es que la SLP parece ser mayor que la conseguida con la línea previa, hecho ya comunicado previamente por Rummel et al (83), donde no sólo parecía ser mayor si no que las diferencias fueron estadísticamente significativas. Estos datos sugieren que la bendamustina podría vencer la habitual resistencia al tratamiento del LCM tras la recidiva.

En el análisis uni y multivariante para SLP, conseguir una respuesta completa tras Bendamustina parece ser uno de los factores de impacto como ya comunicó Warsch et al en una serie más pequeña (88). Sin embargo, en nuestro estudio este factor no resultó significativo para SG mientras que sí lo fue en el registro de Warsch. Esta diferencia podría estar en relación con la diferencia de edad de ambas series (mediana de edad de 71 años en nuestra serie frente a 58 años) con los peores resultados en rescate que esta diferencia puede generar. Los otros factores con impacto en supervivencia que hemos detectado han sido el subtipo histológico para la SLP y la LDH elevada para la SG. Se analizó la posible relación entre ambas variables no encontrando diferencias significativas entre el valor de la LDH en el subtipo

blastoide frente al clásico. Posiblemente en una serie de mayor tamaño muestral estas diferencias sí serían significativas.

Respecto a la toxicidad en nuestro estudio se confirma el buen perfil de seguridad previamente comunicado, siendo la toxicidad hematológica la principal toxicidad descrita con una tasa de neutropenia grado 3-4 del 18% y de trombopenia grado 3-4 del 9% (83, 84, 38, 105). El único estudio randomizado que compara la R-Bendamustina con el clásico esquema R-CHOP es en primera línea y comunica un mejor perfil de toxicidad para la R-Bendamustina (38).

Al comparar nuestro registro con los otros estudios publicados en recaída/refractoriedad obtenemos similares resultados a los encontrados en los ensayos clínicos y en los registros, excepto el español, pese a no haber homogeneidad en el tipo de pacientes incluidos ni en el uso sistemático de G-CSF (**Tabla 27**). En el registro español publicado por Sanchez-Gonzalez et al (86) se encuentran unas mayores tasas de mielosupresión, posiblemente debidas al alto porcentaje de pacientes diagnosticados de LLC incluidos, un 39% de pacientes con > 4 líneas previas y el uso extensivo de agentes alquilantes y fludarabina. En relación con esto posiblemente, en este registro también se comunican un mayor número de infecciones oportunistas.

Tabla 27. Toxicidad descrita en los distintos estudio publicados

| | Neutropenia grado 3-4 | Trombopenia grado 3-4 | Infecciones oportunistas | Segundas neoplasias | MRT |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------|------------|
| Ensayos clínicos | | | | | |
| Rummel et al [20] | 16% | 3% | 2 herpes zoster 2 herpes labiales | ---- | 0 |
| Robinson et al [21] | 36% | 10% | 1 herpes zoster 1 herpes simple 1 infección CMV | 0 | 1.5% |
| Czuczman [28] | 44% | 7% | --- | --- | 0 |
| Registros retrospectivos | | | | | |
| Rigacci [31] | 18% | 10% | --- | 0.6% | 4.6% |
| Sánchez- Gonzalez [32] | 53% | 28% | 2 herpes zoster 1 aspergilosis pulmonar 2 reactivaciones VHB/VHC | 0 | 12% |
| Warsch [33] | 23% | 20% | 1 herpes zoster 1 LMP ^{1*} (JC+) | 13% | --- |
| García- Noblejas^{2*} | 18% | 9% | 0 | 5% | 1.7% |

^{1*}Leucoencefalopatía multifocal progresiva

^{2*} Estudio actual

Con todo lo mencionado previamente podemos concluir:

- El tratamiento de rescate con bendamustina en los pacientes con LCM es un tratamiento eficaz en la práctica clínica habitual con un porcentaje de respuestas completas en torno al 50%.
- La obtención de la respuesta completa es un importante factor pronóstico en SLP y posiblemente en SG sobre el que podemos actuar. Otros factores importantes en supervivencia serían el subtipo histológico y el valor de LDH, aunque sobre estos no podemos actuar.
- La toxicidad derivada de esta estrategia terapéutica es aceptable y aparentemente no superior a otras estrategias de rescate.

e) Comunicaciones a congresos y publicación

Los resultados preliminares del estudio fueron objeto de una presentación tipo poster

durante la LIII reunión nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia que tuvo lugar en Zaragoza (Haematológica, Vol 93, Extraordinario nº2, octubre 2011).

Posteriormente, habiendo ampliado la muestra del estudio y realizado una actualización del seguimiento, se comunicó una actualización de estos resultados en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología de 2011 (on-line) (Blood, ASH Annual Meeting Abstracts, Nov 2011; 118: 4942).

Finalmente, los resultados fueron publicados en la revista Annals of Hematology y se adjuntan a continuación. (Ann Hematol. 2014 Sep;93(9):1551-8).

Bendamustine as salvage treatment for patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma patients: a retrospective study of the Spanish experience

A. García-Noblejas · C. Martínez Chamorro · B. Navarro Matilla · C. Da Silva Rodríguez · T. J. González-López · R. Oña Navarrete · M. J. Ramírez Sánchez · P. Martínez Barranco · J. J. Sánchez Blanco · C. Nicolás · R. Pérez · B. Sánchez González · A. M. Ruedas López · E. Domingo-Domenech · C. Panizo · S. Macia · E. Fernández-Fonseca · J. Cannata-Ortiz · R. Arranz

Received: 22 September 2013 / Accepted: 4 April 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract Patients with mantle cell lymphoma (MCL) have an adverse outcome after relapse. Bendamustine has demonstrated a good efficacy and toxicity profile in previously reported trials. In this study, we present a retrospective analysis of the Spanish experience in relapsed/refractory MCL

treated with bendamustine in combination or alone with the objective of knowing the efficacy and toxicity profile of this treatment in our current clinical practice. Fifty eight patients were registered: 67 % male with median age of 71 years, and 2 is the median number of previous lines. The most frequent

A. García-Noblejas (✉) · J. Cannata-Ortiz · R. Arranz
Department of Hematology, Hospital Universitario La Princesa,
28006 Madrid, Spain
e-mail: agnoblejas@yahoo.com

C. Martínez Chamorro
Department of Hematology, Hospital Quirón, Madrid, Spain

B. Navarro Matilla
Department of Hematology, Hospital Universitario Puerta de Hierro,
Madrid, Spain

C. Da Silva Rodríguez
Department of Hematology, Hospital Universitario 12 de Octubre,
Madrid, Spain

T. J. González-López
Department of Hematology, Hospital General Yagüe, Burgos, Spain

R. Oña Navarrete
Department of Hematology, Hospital MD Anderson, Madrid, Spain

M. J. Ramírez Sánchez
Department of Hematology, Hospital General Jerez, Jerez, Spain

P. Martínez Barranco
Department of Hematology, Hospital Universitario Fundación
Alcorcón, Madrid, Spain

J. J. Sánchez Blanco
Department of Oncology, Hospital Morales Meseguer, Murcia, Spain

C. Nicolás
Department of Hematology, Hospital Central de Asturias, Oviedo,
Spain

R. Pérez
Department of Hematology, Hospital Gregorio Marañón, Madrid,
Spain

B. Sánchez González
Department of Hematology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

A. M. Ruedas López
Department of Hematology, Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Madrid, Spain

E. Domingo-Domenech
Department of Hematology, Instituto Clínico de Oncología (ICO),
Barcelona, Spain

C. Panizo
Department of Hematology, Clínica Universitaria de Navarra,
Navarra, Spain

S. Macia
Department of Hematology, Hospital General de Elda, Alicante,
Spain

E. Fernández-Fonseca
Department of Hematology, Hospital Río Hortega, Valladolid, Spain

Published online: 30 April 2014

 Springer

bendamustine regimen was bendamustine plus rituximab (83 %). The median number of cycles was 5 (range 1–8). The overall response rate was 84 % with 53 % of complete response/unconfirmed complete response (CR/uCR). Median progression-free survival (PFS) was 16 months (95 % confidence interval (CI) 13.3–18.8), and for patients who achieved CR/uCR, it was 33 months (95 % CI 11.1–54.2). Median overall survival (OS) was 30 months (95 % CI 25.6–34.9). For PFS, only blastoid histology and not achieving CR after bendamustine had a significant negative impact on the univariate and multivariate analyses ($p < 0.05$). Nevertheless, for OS, only an elevated lactate dehydrogenase (LDH) had negative impact on both, univariate and multivariate analyses ($p < 0.05$). Only one case of treatment-related mortality in a 79-year-old patient with very bad performance status was reported. In 280 cycles, 12 (4 %) hospitalizations for febrile neutropenia were reported. In our population, bendamustine has been a good salvage treatment with a favorable toxicity profile in a non selected and heavily pretreated population of patients with MCL.

Keywords Mantle cell · Lymphoma · Bendamustine · Salvage treatment

Introduction

Mantle cell lymphoma (MCL) is considered a heterogeneous entity. Some patients have an indolent clinical behavior, although most of them exhibit an aggressive outcome characterized by chemo/radiotherapy sensitivity at diagnosis invariably followed by relapse [1]. Also rituximab (R), added to standard treatment, increased the response rate but not long-term outcome [2, 3]. Until now, only the use of intensive strategies at first line, with or without autologous stem cell transplantation (ASCT), has been shown to increase time to relapse and, most importantly, time to survival [4–7]. After relapse, the complete response (CR) rate with standard salvage treatments decreases significantly, and median survival shortens until approximately 1 to 2 years [8]. In the relapse setting, ASCT does not improve outcome [9], and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the only treatment proven to be more effective. However, this option is only available for a minority of patients [10–13]. Fortunately, new drugs with different mechanisms of action and proven efficacy in relapse/refractory disease are available: bortezomib, temsirolimus, and lenalidomide. As single agents, these drugs are able to achieve high overall response rates (ORRs of 40, 22, and 42 % respectively) in heavily pretreated patients previously exposed to rituximab [14–16]. These response rates are short and median progression-free survival (PFS) that does not exceed 6 months, except for the minority of patients who become complete responders. If these drugs are

combined with rituximab, the median PFS increases up to 1 year [17–19].

Bendamustine, an old drug from eastern Germany, has recently made a comeback as a promising option for the treatment of relapsed/refractory MCL. Results with this drug are available in combination with rituximab. Response rates greater than 70 % and median PFS of around 18 months with a favorable toxicity profile have been reported in different clinical trials [20, 21].

Bendamustine received approval from the US Food and Drug Administration (FDA) in 2008 and from European Medicines Agency (EMA) in 2010. This drug has been administered in several Spanish centers as compassionate treatment since 2008.

We report here the results of the treatment with bendamustine, mainly in combination with rituximab, in patients with relapsed/refractory MCL according to current clinical practice.

Patients and methods

We performed a retrospective study to evaluate the Spanish experience in patients with relapsed/refractory MCL treated with bendamustine for compassionate use. Patients treated in 18 Spanish hematological centers between 2008 and 2012 were registered. Data were collected between May 2011 and December 2012. All types of bendamustine-containing regimens, alone or in combination, were included. This study was approved by the local ethics committee of Hospital Universitario La Princesa.

Data on demographic characteristics, treatment, and outcomes were taken from medical reports and retrospectively entered into a database for analysis. A central histological review was not performed.

The main objective of this study was to analyze the efficacy of bendamustine treatment in terms of the assessment of response rate, PFS, and overall survival. Secondary objectives were the toxicity evaluation and the identification of prognostic factors predictive of survival.

Response was defined according to the International Workshop to Standardize Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma [22]. Patients with less than partial response were considered as non responders.

PFS was calculated as the time from the first dose of bendamustine to the first documentation of disease progression or death from any cause. Overall survival (OS) was defined as the interval between the first bendamustine dose until death from any reason.

Univariate and multivariate analyses were performed in order to identify factors that could be associated in PFS and OS. For the analysis of survival according to response to treatment, we calculated the interval of time between response

evaluations after bendamustine to disease progression or death from any cause.

Treatment-related toxicity was evaluated according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTCAE v 3.0). Only grade 3–5 events were registered.

Statistical analysis PFS and OS were estimated using the Kaplan-Meier method [24] and were compared between groups by log-rank test. Cox proportional hazard regression models were used to assess whether patient characteristics at treatment were predictive for PFS and OS. Tests were two-sided, and the level of statistical significance was set at $p < 0.05$. Comparisons were made using χ^2 test. The characteristics of patients who achieved or did not complete response were compared using the χ^2 test. Statistical analysis was performed with the SPSS v 15.0 package.

Results

Patient characteristics

Fifty-eight patients with relapsed/refractory MCL were registered in this study. The characteristics of patients at relapse are listed in Table 1. Median age was 71 years old, and most of the patients were male. Advanced Ann Arbor stage was found in the majority of cases, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index MIPI risk was balanced, and performance status was frequently good. In our database, 15 % of the cases were registered as blastoid variants at diagnosis.

Information about prior treatments was available for 57 patients. The median number of previous treatments was 2 (range 1 to 6), all but two patients (98 %) had previously received rituximab, and 15 (26 %) were chemorefractory to the last treatment. Thirteen patients (21 %) had received ASCT prior to bendamustine.

All patients received at least 1 cycle of bendamustine. The median number of cycles was 5 (range 1 to 8). The different chemotherapy schedules that were administered are described in Table 2. Bendamustine in combination with rituximab was by far the most frequent schedule used (83 %).

Response

Fifty-seven patients were assessable for response. One patient was an early death after the second cycle and was considered as non responder. ORR was 86 %, with 55 % ($n=32$) CR plus unconfirmed complete response (uCR) and 31 % ($n=18$) partial responses (PR). Progressive or stable disease was observed in eight patients (14 %).

Table 1 Characteristics of patients at relapse

| | N=58 |
|---|---------------------|
| Gender, male/female | 38 (67 %)/19 (33 %) |
| Age, median years (range) | 71 (43–90) |
| Cytology at diagnosis | |
| Classic | 48 (83 %) |
| Blastoid | 9 (15 %) |
| No specified (missing) | 1 (2 %) |
| Ann Arbor stage | |
| I–II | 7 (13 %) |
| III–IV | 48 (87 %) |
| Performance status (ECOG) | |
| 0–1 | 42 (72 %) |
| 2–4 | 16 (28 %) |
| Elevated LDH | 19 (33 %) |
| MIPI risk | |
| Low (0–3) | 17 (30.5 %) |
| Intermediate (4–5) | 26 (46.5 %) |
| High (>5) | 13 (23 %) |
| Chemorefractory/chemorefractory at the last treatment | 42 (74 %)/15 (26 %) |
| Number of patients previously treated with rituximab | 56 (98 %) |
| Number of previous treatments, median (range) | 2 (1–6) |
| Previous first line treatment | |
| CHOP or R-CHOP-like regimens | 25 (44 %) |
| Hyper-CVAD/MA ± R | 20 (35 %) |
| R-CVP | 6 (10 %) |
| R-FC | 2 (4 %) |
| Others | 4 (7 %) |
| Previous autologous stem cell transplant | 13 (21 %) |

We analyzed whether age (≤ 65 vs > 65 years old), histological subtype, chemorefractory to the last treatment, high $\beta 2$ -microglobulin, high lactate dehydrogenase (LDH), and MIPI could have any influence on quality of response, but none of them achieved statistical significance ($p < 0.05$).

Table 2 Bendamustine treatment description

| | N=58 |
|---|-----------|
| Bendamustine schedule | |
| R-bendamustine | 48 (83 %) |
| -RB (B-90 mg/m ² , R-375 mg/m ²) | 37 (64 %) |
| -Rb (B<90 mg/m ² , R-375 mg/m ²) | 11 (19 %) |
| Bendamustine | 2 (3 %) |
| R-bendamustine ± bortezomib ± dexamethasone | 4 (7 %) |
| R-bendamustine ± consolidation (SCT or RIT) | 4 (7 %) |
| N° cycles, median (range) | 5 (1–8) |

SCT stem cell transplantation, RIT radioimmunotherapy

Survival

Median follow-up for surviving patients after bendamustine treatment was 16 months. Thirty-six patients progressed or relapsed after bendamustine treatment. PFS after bendamustine was 16 months (95 % CI 13.3–18.8 months) and that achieved with the last prior therapy was 12 months (95 % CI 11.1–13.7), although this difference did not achieve the statistical significance value ($p=0.18$) (Fig. 1). Median PFS for patients with CR after bendamustine was 33 months (95 % CI 11.1–54.2).

Median OS in the whole series was 32.4 months (95 % CI 20.9–43.9) (Fig. 2). There were 23 deaths, mainly related to lymphoma progression ($n=16$, 70 %); 1 (4 %) due to mortality related treatment; 4 (17 %) due to toxicity after allogeneic stem cell transplantation; and 2 not therapy-related (one pancreatitis and one bladder carcinoma diagnosed before bendamustine treatment).

Prognostic factors related to PFS and OS

We analyzed the variables at relapse that could be associated with PFS and OS. We considered MIPI, chemosensitivity, age, LDH, $\beta 2$ -microglobulin, and histology at diagnosis. In the univariate analysis, only blastoid histology had a significant negative impact on PFS ($p<0.05$) (Fig. 3). Nevertheless, for OS, only high LDH showed negative impact ($p<0.05$) (Fig. 4). In an attempt to know the impact of response on survival, a Cox model using response as a time-dependent variable was calculated. To achieve the CR after bendamustine, treatment was statistically significant for PFS

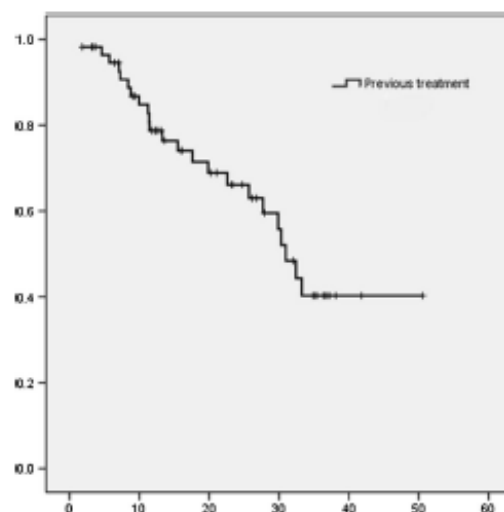


Fig. 2 Overall survival from bendamustine (months)

($p=0.01$, 95 % CI 0.16–0.79) but not for OS ($p=0.16$, 95 % CI 0.22–1.28).

All significant factors in the univariate analysis and those considered clinically relevant were included in multivariate analysis. CR and histology remained as independent prognostic factors for PFS, while only elevated LDH had an impact on OS; see Table 3. To avoid confounding results, we performed the same analysis without including response, and again, blastoid histology and elevated LDH remained as independent prognostic factors for PFS and OS, respectively (data not

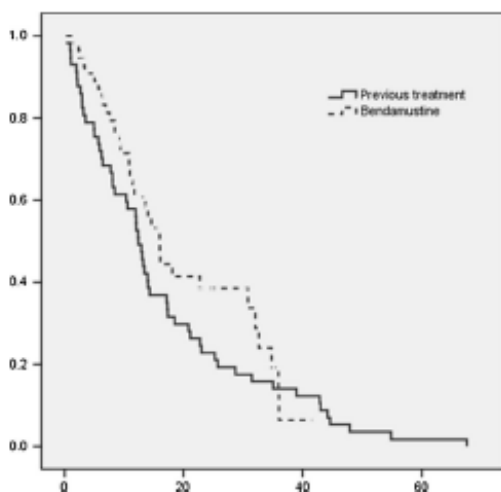


Fig. 1 Comparison of PFS with bendamustine regimen and previous treatment for all patients (months)

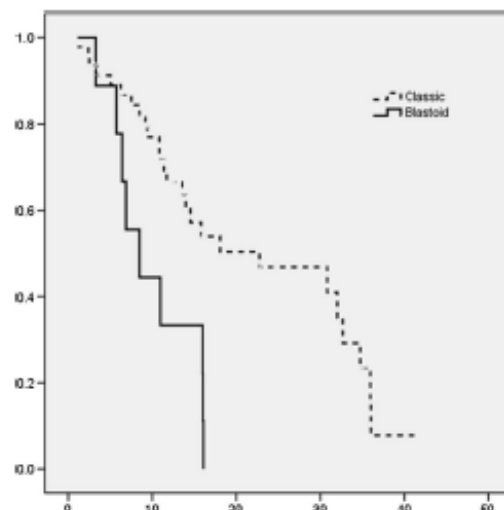


Fig. 3 Comparison of PFS according to histology at diagnosis

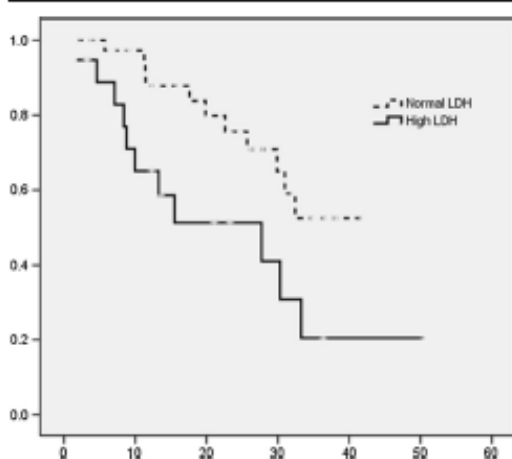


Fig. 4 Comparison of OS according to high LDH level

shown). We compared the elevated LDH cases in blastoid and classical histological subtypes using χ^2 test, and any significant difference was not found.

Toxicity

Two hundred eighty cycles of bendamustine were registered. One hundred five of them (37.5 %) were supported with granulocyte growth factor (granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)) at the discretion of the physician in charge of the patient. Detailed information about hematological toxicity was available for 53 patients and 255 administered cycles. Forty-six patients (87 %) developed grade 3/4 neutropenia (18 % of the cycles) and 24 (45 %) grade 3/4 thrombocytopenia (9 % of the cycles). The main nonhematological toxicity reported was gastrointestinal (Table 4). Twelve patients required hospitalization for febrile neutropenia, 2 for chemotherapy administration, and 4 for other causes (sepsis, pneumonia, deep venous thrombosis, and oral ulceration). Prophylaxis with sulfamethoxazole and trimethoprim was reported in 75 % of our patients. Fifty-three percent of the patients received prophylaxis for tumor lysis syndrome (TLS), 49 % with

allopurinol and 4 % with rasburicase. No case of TLS neither severe skin toxicity was registered. No case of grade 3 or 4 opportunistic infection was reported. Three cases of secondary malignancies (5 %) were communicated (bladder carcinoma, rectal adenocarcinoma, and basal cell carcinoma), two of them in heavily treated patients (median of four previous lines including radioimmunotherapy and ASCT). There was one treatment-related death in a patient after the second cycle due to sepsis related with lung infection. This patient was a 79-year-old female, and she presented an extensive infiltration, including the bone marrow, with very bad performance status at the beginning of the treatment.

Discussion

MCL represents approximately 3–10 % of all non Hodgkin's lymphomas (NHL) [1]. It is considered an incurable lymphoma characterized by low response rates, short duration of response, and refractoriness at relapse. However, in the past 10 years, outcome has improved, and median duration of survival has increased from hardly 3 years to more than 5 years, although curves show no plateau [5, 7, 23–26]. The use of intensive first line treatments and the availability of new drugs in the salvage setting have made this improvement possible. One of these new drugs is bendamustine, a nitrogen mustard compound chemically related to alkylating agents that exhibits similar, if not greater, potency compared with cyclophosphamide, and has shown in vitro activity against cell lines that are resistant to other alkylating agents [27]. In clinical trials, bendamustine has demonstrated a high rate of response and a good safety profile in patients with refractory or relapsing MCL [20, 21, 28] and more recently in first line treatment [29]. In published studies, patients with relapsed or refractory MCL received bendamustine plus rituximab achieving an overall response higher than 70 % and PFS around 1.5 years. When we compared these results with other recently tested salvage regimens, we found similar or better efficacy, although patients included in bendamustine trials were less heavily treated [17–19, 30].

Reported clinical experience outside clinical trials with bendamustine as salvage treatment is limited. Two studies

Table 3 Variables identified as independent prognostic factors for PFS and OS in multivariate analysis

| | PFS | | OS | |
|---------------------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|
| | <i>p</i> value | RR (95 % CI) | <i>p</i> value | RR |
| Response (CR vs others) | <0.001 | 4.5 (2.2–9.4) | 0.08 (NS) | – |
| Histology (classic vs blastoid) | 0.002 | 4.0 (1.7–9.7) | 0.09 (NS) | – |
| LDH (normal vs high) | 0.5 (NS) | – | 0.022 | 2.7 (1.2–6.2) |

NS not significant

Table 4 Grades 3–4 hematological and non hematological toxicity during the treatment ($n=255$ cycles)

| | Grades 3–4 | |
|----------------------------|------------|-------|
| | <i>n</i> | (%) |
| Hematological toxicity | | |
| Neutropenia | 46 | (18) |
| Thrombocytopenia | 24 | (9) |
| Lymphopenia | 55 | (22) |
| Anemia | 16 | (6) |
| Non hematological toxicity | | |
| Nausea/vomiting | 15 | (6) |
| Neutropenic fever | 12 | (5) |
| Diarrhea | 10 | (4) |
| Sepsis | 1 | (0.4) |
| Pneumonia | 1 | (0.4) |
| Deep venous thrombosis | 1 | (0.4) |
| Oral ulceration | 1 | (0.4) |

have been reported that include heterogeneous histologies and another including exclusively MCL [31–33]. They report the same good results achieved in clinical trials, although the number of patients studied with MCL is small (Table 5). In the Italian study [31], the response rates and PFS were slightly lower, probably due to a more heavily treated population. We also reproduced these results and confirm the efficacy of this scheme in the current clinical practice.

Another interesting observation is that PFS, although not statistically significant, seems to be longer than that achieved with previous therapy in line with the results communicated by Rummel et al [20]. These data suggest that bendamustine may overcome the frequent resistance of MCL after relapse.

In the univariate and multivariate analyses for PFS, to achieve CR after bendamustine, treatment seems to be an

important factor to increase survival. Similar results have been reported by Warsch in a smaller series [33]. Nevertheless, in our study, this factor was not statistically significant for OS, but in Warsch study, it was significant. This difference could be related to an older population in our study (median age 71 vs 58 years old) with a worse treatment rescue after progression. In the other published studies [31, 32], this point was not reported. Other factors with impact on survival were histological subtypes for PFS and elevated LDH for OS. It would be interesting to analyze which characteristics are related to response in a larger series of patients to predict long-term survival.

Bendamustine toxicity profile is described as safe and favorable in clinical trials [20, 21, 27, 34]. Reversible myelosuppression is the main toxicity described. Grade 3–4 neutropenia and thrombocytopenia have been reported ranging from 16 to 36 % and from 3 to 9 %, respectively. For untreated patients, the bendamustine plus rituximab regimen presented a better toxicity profile than conventional chemotherapy [29], and in the relapse setting, it showed similar toxicity with superior PFS benefit compared to fludarabine plus rituximab [34].

Our studies shows similar myelosuppression rates to those reported by the Italian study and in clinical trials, in spite of the large number of previous treatments and the non systematic use of G-CSF [31]. Similar good results were published in the American study by Warsch et al [33]. In contrast, in the Spanish retrospective studies published by Sanchez-Gonzalez et al [32], higher rates of myelosuppression were described (53 % of grade 3–4 neutropenia and 28 % of thrombocytopenia); it was probably due to the high number of patients with CLL, 39 % of heavily treated population (>4 lines) and the extensive previous use of alkylating and fludarabine agents. In our study, no case of grade 3–4 opportunistic infection was described, unlike the other retrospective studies [31–33] where pulmonary aspergillosis, reactivation of hepatitis B virus or hepatitis C virus, interstitial pneumonia, and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) positive for JC virus were reported. This could probably be related to the deep immunosuppression generated in heavily treated patients. In clinical trials, no grade 3–4 opportunistic infections were mentioned.

In conclusion, our study confirms the high efficacy of bendamustine in salvage treatment of patients with MCL, even in the setting of unselected patients previously exposed to multiple therapies including rituximab. Furthermore, bendamustine is safe and has favorable toxicity profile. Combinations with other emerging drugs to explore additive and synergistic effects are being studied to improve the current results.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Table 5 Summary of clinical experience reported with bendamustine as salvage treatment in MCL patients

| | <i>N</i> | Median previous treatments | OR (%)CR (%) | PFS (months) |
|------------------------------|----------|----------------------------|--------------|--------------|
| Clinical trials | | | | |
| Rummel et al [20] | 16 | 1 | 75/50 | 18 |
| Robinson et al [21] | 12 | 1 | 92/59 | 19 |
| Cruzman [28] | 45 | 1 | 82/38 | 16 |
| Retrospective studies | | | | |
| Rigacci [31] | 30 | 3 | 70/40 | 8 |
| Sánchez-González [32] | 14 | 3 | 86/50 | – |
| Warsch [33] | 25 | 1 | 80/48 | 16 |
| García-Noblejas ^a | 58 | 2 | 86/55 | 16 |

^a Present study

References

- Swerdlow SH, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H et al (2008) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edn. IARC Press, Lyon, France
- Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, Grossbard M, Poor C, Janicek MJ et al (2002) Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 20(5):1288–1294
- Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B et al (2005) Immunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 23(9):1984–1992
- Lefèvre F, Delmer A, Suzan F, Levy V, Belanger C, Djahani M et al (2002) Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia* 16(4):587–593
- Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemeister FB, Pro B et al (2005) High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 23(28):7013–7023
- Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M et al (2008) Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 112(7):2687–2693
- Hermine O, Hoster E, Walewski J, Ribras V, Brousse N, Thieblemont C et al (2005) Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). American Society of Hematology Annual Meeting, 2012. [Abstract] Dec 120, Atlanta: 151
- Zucca E, Roggero E, Pinotti G, Pedrinis E, Capella C, Venco A et al (1995) Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 6(3):257–262
- Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR et al (2003) Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br J Haematol* 120(5):793–800
- Khoury IF, Lee MS, Saliba RM et al (2003) Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 21:4407–4412
- Robinson et al (2006) Reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update from the Lymphoid Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 37(Suppl 1):236 (a)
- Tam CS, Bassett R, Ledesma C et al (2009) Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 113(18):4144–4152
- Gayoso J, Martino R, Balsalobre P et al (2009) (GELTAMO). Long-term results of fludarabine/melphalan as reduced-intensity conditioning regimen in mantle cell lymphoma: age matters. *Bone Marrow Transplant* 43(Suppl 1):753 (a)
- Hens G, Herbrecht R, Romaguera J et al (2009) Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 27(23):3822–3829
- Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS et al (2006) Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24(30):4867–4874
- Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL et al (2011) An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 22(7):1622–1627
- Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, Hoffmann M, Chott A, Zielinski C, Drach J (2011) Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica* 96(7):1008–1014
- Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, Koenig PA, Inwards DJ, Shah K et al (2011) Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 12(4):361–368
- Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeister F, Neelapu SS et al (2012) Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 13(7):716–723
- Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D et al (2005) Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23(15):3383–3389
- Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Hent JA, Tulpule A et al (2008) Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 26(27):4473–4479
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM et al (1999) Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 17(4):1244
- Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, Cheson BD, Hurd DD, Bartlett NL et al (2009) Immunotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol* 27(36):6101–6108
- Medi F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A et al (2012) Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfof. *Br J Haematol* 156(3):346–353
- Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Rütz R, Andersen NS et al (2012) Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol* 158(3):355–362
- Gianni AM, Magni M, Martelli M, Di Nicola M, Carlo-Stella C, Piloti S et al (2003) Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 102(2):749–755
- Leon LM, Bailey B, Reifert J, Bendall HH, Zeller RW, Corbett J et al (2008) Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* 14(1):309–317
- Czuczman MS, Lamonica D, Gaylor SK, Bush, Nadobny P et al (2012) Open-Label bendamustine Combined with rituximab for treatment of relapsed/refractory mantle-cell lymphoma: efficacy and safety findings. *Blood* 120:1632 (a)
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losen C et al (2013) Bendamustine plus rituximab versus CHOP

- plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381(9873): 1203–1210
30. Rodríguez J, Gutiérrez A, Palacios A, Navarrete M, Blancas I, Alarcón J et al (2007) Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 48(11):2172–2178
 31. Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, Gaidano G, Piccin A, D'Arco A et al (2012) Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients: a multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol* 91(7): 1013–1022
 32. Sanchez-Gonzalez B, Peñalver FJ, Medina A, Guillén H, Calleja M, Gironella M et al (2012) Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Leuk Res* 36(6):709–714
 33. Wansch S, Hosein PJ, Mada LS, Alizadeh AA, Lossos IS (2012) A retrospective study evaluating the efficacy and safety of bendamustine in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 53(7):1299–1305
 34. Rummel MJ, Kaiser U, Balse C, Stauch MB, Brügger W, Wehlau M et al (2010) Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas: final results of the randomized phase III study NHL 2–2003 on behalf of the SILL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 116:856 (a)

4. REFLEXIONES FINALES

El LCM es una neoplasia linfoide B de células maduras con características peculiares donde los tratamientos no están estandarizados y se encuentran en la actualidad en continua renovación gracias al mayor conocimiento biológico de la enfermedad y al desarrollo de nuevos fármacos y combinaciones. La elección del tratamiento se hace actualmente en función de la edad y el estado funcional pese a existir índices pronósticos validados cuya utilidad hasta el momento es predictiva de supervivencia sin tampoco ser capaces de distinguir las variantes indolentes.

¿Qué aportaciones hemos realizado con los estudios expuestos a lo largo de este trabajo?:

- Validamos la utilidad del auto-TPH como consolidación de la primera línea en pacientes jóvenes candidatos a tratamientos intensivos, así como la importancia de la incorporación del rituximab al tratamiento. El papel de las altas dosis de AraC en el tratamiento de inducción de los pacientes candidatos a estrategias intensivas ha sido demostrado en un ensayo fase 3 aleatorizado (38). En nuestro estudio observamos un beneficio en supervivencia que roza la significación en los pacientes trasplantados en 1º RC y una mayor capacidad, también casi significativa, de alcanzar la RC tras el trasplante en aquellos pacientes que no la tenían previamente. No hemos conseguido detectar variables para identificar paciente sin RC capaces de alcanzarla tras el trasplante, siendo el pronóstico de los que no la alcanzan muy desfavorable.

- En el estudio fase 2 realizado con Y⁹⁰-Ibrotumomab tiuxetan como consolidación se evidencia la eficacia de la misma en pacientes jóvenes candidatos a tratamientos intensivos. Sin embargo, esta eficacia se ve empañada por una toxicidad inesperada e inaceptable, con impacto negativo en la SG por lo que desaconsejamos esta aproximación.

- Con nuestra pequeña serie reproducimos lo ya previamente conocido sobre el poder curativo del trasplante alogénico en el LCM en recaída, que sigue siendo una opción a considerar en el paciente joven sin contraindicaciones para el alo-TPH pese a su mortalidad tóxica. Falta por ver si los nuevos fármacos y sus combinaciones puedan cambiar superar esta aproximación.

- Corroboramos con una serie de 58 pacientes la eficacia del régimen Bendamustina-Rituximab en el paciente con LCM en recidiva o refractariedad, cuyos resultados se comparan favorablemente con otros más tóxicos.

Son pequeños avances en una patología en continua investigación donde hemos visto importantes cambios en los últimos años. Cambios que se han traducido en la supervivencia de nuestros pacientes, a los que clásicamente se les ha atribuido una supervivencia de 2-3 años que, en la actualidad, es difícil no superar.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Pileri SA, Falini B. Mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2009;94(11):1488-92.
2. Campo E, Raffeld M, Jaffe ES. Mantle-cell lymphoma. *Semin Hematol* 1999;36:115-27.
3. Weisenburger DD, Kim H, Rappaport H. Mantle-zone lymphoma: a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. *Cancer* 1982;49:1429-38.
4. Banks PM, Chan J, Cleary ML et al. Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol*. 1992 Jul;16(7):637-40.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90.
6. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):511-8.
7. Chandran R, Gardiner S, Simon M y S. Spurgeon. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992 – 2007 7. The non-Hodgkin Classification Project. A clinical evaluation of the international Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-3918.
8. Arranz R, Acevedo A, García-Noblejas A. Epidemiología de los linfomas en España: resumen del Registro Español de Linfomas (RELINF). *Cuadernos de Hematología*. 2007. ISBN: 978-84-690-5295-2.
9. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ. Mantle cell lymphoma: A clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997;89:2067-2078.
10. Tort F, Camacho E, Bosch F. Familial lymphoid neoplasms in patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2004;89:314-319.
11. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:1209-1213.
12. Swerdlow SH, Williams ME. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. *Hum Pathol* 2002;33:7-20.

13. Matutes E, Parry-Jones N, Brito-Babapulle V. The leukemic presentation of mantle-cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(10):2007-15.
14. Norton AJ, Matthews J, Pappa V. Mantle cell lymphoma: natural history defined in a serially biopsied population over a 20-year period. *Ann Oncol*. 1995 Mar;6(3):249-56.
15. Determann O, Hoster E, Ott G et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):2385-7.
16. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*. 2005;106:4315-4321.
17. Bahloul M, Lefrere F, Asnafi V, et al: Real time quantitative (RQ) PCR of peripheral blood clonal IgH rearrangments predict early clinical evolution in patients with mantle cell lymphoma after initial complete remission and are preferable to quantitative IgH or BCL-1/IgH analysis. *Blood* 102, 2003 (abstr 391).
18. Wlodarska I, Dierickx D, Vanhentenrijk V et al. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphomas. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5683-90.
19. Mozos A, Royo C, Hartmann E et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica*. 2009 Nov;94(11):1555-62.
20. Camacho E, Hernández L, Hernández S et al. ATM gene inactivation in mantle cell lymphoma mainly occurs by truncating mutations and missense mutations involving the phosphatidylinositol-3 kinase domain and is associated with increasing numbers of chromosomal imbalances. *Blood* 2002. 99:238-244.
21. Cuneo A, Bigoni R, Rigolin GM et al. Cytogenetic profile of lymphoma of follicle mantle

- lineage: correlation with clinicobiologic features. *Blood*. 1999 Feb 15;93(4):1372-80.
22. Ott G, Kalla J, Ott MM et al. Blastoid variants of mantle cell lymphoma: frequent bcl-1 rearrangements at the major translocation cluster region and tetraploid chromosome clones. *Blood*. 1997 Feb 15;89(4):1421-9.
23. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2012 Oct;122(10):3416-23.
24. Zinzani PL, Magagnoli M, Moretti L et al. Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(4):773-9.
25. Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005. Mar 20;23(9):1984-92.
26. Gianni AM, Magni M, Martelli M et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood*. 2003 Jul 15;102(2):749-55.
27. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7013-23.
28. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. 2008 Oct 1;112(7):2687-93.
29. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L et al. Ten-year follow-up after intense

chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010 Jul;150(2):200-8.

30. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(3):355-62.

31. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2003 Feb;3(2):185-97)

32. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica*. 2012 Feb;97(2):270-8.

33. Bosch F, Lopez-Guillermo A, Campo E et al. (1998) Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 82(3):567–575

34. Weisenburger DD, Vose JM, Greiner TC, Lynch JC, Chan WC, Bierman PJ, Dave BJ, Sanger WG et al (2000) Mantle cell lymphoma. A clinicopathologic study of 68 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Am J Hematol* 64(3):190–196

35. Geisler Blood 2008 y Bahloul M, Lefrere F, Asnafi V, et al: Real time quantitative (RQ) PCR of peripheral blood clonal IgH rearrangments predict early clinical evolution in patients with mantle cell lymphoma after initial complete remission and are preferable to quantitative IgH or BCL-1/IgH analysis. *Blood* 102, 2003 (abstr 391).

36. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008. 111: 558-565.

37. Geisler CG, Kolstad A, Laurell A et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation

(ASCT). *Blood*. 2010 Feb 25;115(8):1530-3.

38. Hermine O, Hoster E, Walewski J et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016 Aug 6;388(10044):565-75.

39. Nygren L, Baumgartner Wennerholm S, Klimkowska M et al. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2012 May 3;119(18):4215-23.

40. Palomero J, Vegliante MC, Eguileor A et al. SOX11 defines two different subtypes of mantle cell lymphoma through transcriptional regulation of BCL6. *Leukemia*. 2016 Jul;30(7):1596-9

41. Meusers P, Engelhard M, Bartels H et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol Oncol*. 1989. 7:365-380.

42. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1288-94.

43. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A et al. Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(4):773-9.

44. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):520-31.

45. Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005. Mar 20;23(9):1984-92).

46. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10.
47. Robak T, Huang H, Jin J et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):944-53
48. Dreyling M¹, Geisler C², Hermine O³, Kluin-Nelemans HC et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92. 10.
49. Caballero D¹, Campo E, López-Guillermo A et al. Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with mantle cell lymphoma. Recommendations from the GEL/TAMO Spanish cooperative group. *Ann Hematol*. 2013 Sep;92(9):1151-79
50. Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br J Haematol* 2003 Mar;120(5):793-800.
51. Ketterer N, Salles G, Espinouse D et al. Intensive therapy with peripheral stem cell transplantation in 16 patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 1997 Jul;8(7):701-4.
52. Vose JM, Bierman PJ, Weisenburger DD et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(6):640-5.
53. Dreyling M, Lenz G, Hoster E et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network Blood. 2005 Apr 1;105(7):2677-84.
54. Robinson S, Dreger P, Caballero D et al. The EBMT/EMCL consensus project on the role of

autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia*. 2015 Feb;29(2):464-73.

55. Lefrère F, Delmer A, Suzan F et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia*. 2002 Apr;16(4):587-93.

56. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D et al. Immunochemotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation for Untreated Patients With Mantle-Cell Lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol*. 2009. Dec 20;27(36):6101-08.

57. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol*. 2012 Feb;156(3):346-53.

58. Kahl BS, Longo WL, Eickhoff JC et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol*. Vol. 17.(9) 2006.

59. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 1;32(4):273-49.

60. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report on an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(4): 1244.

61. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc*. 1958;53:457-481.

62. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J and Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence

- of competing risks: new representation of old estimations. *Stat Med*. 1999;18(6):695-706).
63. Visco C, Finotto S, Zambello R et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 10;31(11):1442-9.
64. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J et al. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representation of old estimations. *Stat Med*. 1999;18(6):695-706.
65. Beaven AW, Rizzieri DA, Powell Z et al. High Complete Response Rates with Dose Dense/Dose Intense Chemotherapy Plus Radioimmunotherapy in High Risk Diffuse Large B Cell and Mantle Cell Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011 118: Abstract 2681.
66. Barista I, Cabanillas F, Romaguera JE et al. Is there an increased rate of additional malignancies in patients with mantle cell lymphoma?. *Ann Oncol*. 2002 Feb;13(2):318-22.
67. Zinzani PL, Derenzini E, Pellegrini C et al. Long term efficacy and toxicity results of the FLUMIZ trial (fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in untreated follicular lymphoma). *Ann Oncol*. 2012;23(3):805-7.
68. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26(32):5156-64.
69. Smith MR, Li H, Gordon L, Gascoyne RD et al. Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemotherapy followed by yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 1;30(25):3119-26.
70. Guidetti A, Carlo-Stella C, Ruella M et al. Myeloablative doses of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan and the risk of secondary myelodysplasia/acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 2011;117(22):5074-84.

71. Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M et al. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25(27):4285-92.
72. Khouiri IF, Lee MS, Romaguera J et al. Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann Oncol*. 1999 Nov;10(11):1293-9.
73. Armitage JO. Allogeneic transplantation for mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 2):9a.
74. Robinson S, Taghipour G, Canals C et al. Reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update from the Lymphoid Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37 Suppl 1:236 (a).
75. Tam CS, Bassett R, Ledesma C et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4144-52.
76. Gayoso J, Martino R, Balsalobre P, et al (GELTAMO). Long-term results of fludarabine/melphalan as reduced-intensity conditioning regimen in mantle cell lymphoma: age matters. *EBMT* 2009; # 753.
77. Krüger WH, Hirt C, Basara N et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma-final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). *Ann Hematol*. 2014 Apr 30.
78. Stephen PR, Anthony HG, Stephen M et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002. 10(13):4310-6.
79. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate

and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004. 104 (10): 3064-3071.

80. Rodríguez J, Gutierrez A, Palacios A et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2007. 48 (11): 2172-8

81. Hoffmann M, Dreyling M, Böck HP et al. Phase I/II Study for the Effectivity of Rituximab, Gemcitabin and Oxaliplatin in Relapsed Indolent Lymphoma – An Interim Report. *ASH* 2009. Abstract : 3700

82. Leoni LM, Bailey B, Reifert J et al. Bendamustine (Treanda) Displays a Distinct Pattern of Cytotoxicity and Unique Mechanistic Features Compared with Other Alkylating Agents. *Clin Cancer Res* 2008. Jan;14(1):309-17

83. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3383-9

84. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 20; 26(27):4473-9.

85. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2944-52.

86. Sanchez-Gonzalez B, Peñalver FJ, Medina A, Guillén H, Calleja M, Gironella M et al. Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Leuk Res*. 2012;36(6):709-14.

87. Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, Gaidano G, Piccin A, D'Arco A et al. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients :

A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol.* 2012;91(7):1013-22.

88. Warsch S, Hosein PJ, Maeda LS, Alizadeh AA and Lossos IS, A retrospective study evaluating the efficacy and safety of bendamustine in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2012 Jul;53(7):1299-305.

89. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 10;27(23):3822-9.

90. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2011. Apr; 12(4):361-8).

91. Haritunians T, Mori A, O'Kelly J, Luong QT et al. Antiproliferative activity of RAD001 (everolimus) as a single agent and combined with other agents in mantle cell lymphoma. *Leukemia.* 2007 Feb;21(2):333-9.

92. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nature* 2007. 7: 750-762

93. Chiarle R, Budel LM, Skolnik J, et al. Increased proteasome degradation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 is associated with a decreased overall survival in mantle cell lymphoma. *Blood.* 2000 15; 95(2):619- 26.

94. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009. 20: 520-525

95. O'Connor OA, Moskowitz C, Portlock C et al. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre Phase 2 clinical trial. *Br J Hematol* 2009. 145: 34-39

96. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients

- with relapsed or refractory mantle cell lymphoma J Clin Oncol 2006. 24: 4867-4874.
97. Kotla V, Goel S, Nischal S et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. Journal of Hematology & Oncology 2009, 2:36.
98. Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood. 2004 Oct 15;104(8):2269-71).
99. Goy A, Sinha R, Williams ME et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol. 2013 Oct 10;31(29):3688-95.
100. Trněný M, Lamy T, Walewski J et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomized, multicentre trial. Lancet Oncol. 2016 Mar;17(3):319-31.
101. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507-1.
102. Kouroukis CT, Belch A, Crump M et al. Flavopiridol in untreated or relapsed mantle-cell lymphoma: results of a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group J Clin Oncol. 2003 May 1;21(9):1740-5)
103. Lin TS, Blum KA, Fischer DB et al. Flavopiridol, fludarabine, and rituximab in mantle cell lymphoma and indolent B-cell lymphoproliferative disorders Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):418-23.
104. Watanabe T, Kato H, Kobayashi Y et al. Potential efficacy of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in a phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. Cancer Sci. 2010 Jan;101(1):196-200.

105. Czuczman MS, Lamonica D, Gaylor SK et al. Open-Label Bendamustine Combined with Rituximab for Treatment of Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety Findings. *Blood* 2012; 120: 1632 (a).

